

●症 例

発熱と組織球主体の滲出性胸水で発症したTAFRO症候群の1例

窪田 幸司^a 水野 圭子^b 宮田真里奈^a
 新村 昌弘^b 濱崎 哲郎^a 井上 博雅^b

要旨：症例は66歳，男性．発熱と右胸水貯留の精査目的で，当科に紹介入院となった．CRP上昇と血小板減少，プロカルシトニン陽性，腎障害を認めた．組織球主体の滲出性胸水であり，播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation：DIC）を合併し，抗菌薬不応性であった．頸部・腋窩・腹部傍大動脈リンパ節の軽度腫大，腎障害，胸腹水および全身浮腫の悪化があり，骨髓生検で細網線維化と巨核球増多を認め，TAFRO症候群と診断した．原因不明の胸膜炎を認める例では鑑別診断にTAFRO症候群を考慮する必要がある．

キーワード：TAFRO症候群，滲出性胸水，プロカルシトニン，播種性血管内凝固
 TAFRO syndrome, Exudative pleural effusion, Procalcitonin,
 Disseminated intravascular coagulation (DIC)

緒 言

TAFRO症候群は2010年にわが国で報告された疾患概念で，thrombocytopenia（血小板減少），anasarca（全身浮腫），fever（発熱），reticulin myelofibrosis（骨髓細網線維化）またはrenal insufficiency（腎不全），organomegaly（臓器腫大）を呈する原因不明の全身炎症性疾患である¹⁾．我々は発熱と胸水貯留で発症し進行性の腎障害と全身浮腫を認め，精査の結果，TAFRO症候群と診断し得た1例を経験した．血液内科で診療されることの多いまれな疾患であるが，原因不明の胸膜炎として発症し得るため，文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：66歳，男性．

主訴：発熱，倦怠感，食欲不振．

併存症：30歳代高血圧症，脂質異常症．

喫煙歴：20本/日×41年（20～61歳）．

現病歴：20XX年4月28日より発熱と倦怠感，咳嗽，喀痰，食欲不振が出現した．30日に近医を受診し，抗菌薬

を投与された．その後，咳嗽と喀痰は軽快したが，発熱と倦怠感，食欲不振が持続した．5月6日に胸部単純X線で右胸水貯留を認め，当科に紹介入院となった．

身体所見：身長166cm，体重71kg，血圧128/72mmHg，脈拍84回/分，体温38.0℃，呼吸数20回/分，SpO₂ 96%（室内気），表在リンパ節は触知しない．心音・呼吸音異常なし．腹部異常なし．両下腿浮腫あり．皮疹なし．

入院時検査所見（Table 1）：血液検査ではCRP上昇と血小板減少，腎機能障害，ALP上昇，アルブミン低値を認めた．また，プロカルシトニン（procalcitonin：PCT）が陽性で，PT・APTT延長，FDP上昇を認めた．

入院時画像所見：胸部単純X線では右肋骨横隔膜角が鈍化していた（Fig. 1A）．胸部単純CTでは両肺野に活動性炎症性病変や腫瘍性病変はなく，右優位の両側胸水貯留を認めた．

臨床経過：胸部超音波検査で胸水は少量であったため穿刺できず，PCT陽性から低アルブミン血症による両側胸水貯留を伴った右細菌性胸膜炎を疑い，入院日より抗菌薬タゾバクタム・ピペラシリン（tazobactam/piperacillin：TAZ/PIPC）9g/日を開始した．また，急性期播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation：DIC）診断基準で合計スコア7点となり，DIC合併としてトロンボモデュリン（thrombomodulin）380U/kg/日を開始した．しかし，改善はみられず，入院4日目の全身造影CTで，右優位の両側胸水の増加と腹水貯留，頸部・腋窩・腹部傍大動脈リンパ節の軽度腫大，全身性の皮下浮腫を認めたが，明らかな感染巣は不明であった

連絡先：水野 圭子

〒890-8544 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1^b

^a 公益社団法人鹿児島共済会南風病院呼吸器内科

^b 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学
 (E-mail: keim@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp)

(Received 29 Jun 2023/Accepted 18 Oct 2023)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Urinalysis	
RBC	421 × 10 ⁴ /μL	TP	5.2 g/dL	WBC	<1/HPF
Hb	11.6 g/dL	Alb	30.1 %	<i>S. pneumoniae</i> antigen	(-)
Ht	34.9 %	α ₁ -globulin	13.5 %	<i>L. pneumophila</i> antigen	(-)
WBC	8,640 /μL	α ₂ -globulin	19.2 %	Blood culture (2 sets)	(-)
Neu	80.1 %	β-globulin	10.8 %	Pleural effusion	
Lym	16.3 %	γ-globulin	26.4 %	Color	yellow
Mono	3.4 %	IgG	1,404 mg/dL	Specific gravity	1.023
Ba	0.2 %	IgA	289.8 mg/dL	pH	7.52
Plt	6.5 × 10 ⁴ /μL	IgM	61.4 mg/dL	TP	2.7 g/dL
Coagulation		IgG4	89.3 mg/dL	LDH	98 U/L
PT	15.7 sec	M protein	(-)	Glu	118 mg/dL
PT-INR	1.23	AST	22 U/L	CEA	0.4 ng/mL
Fib	645 mg/dL	ALT	17 U/L	ADA	6.9 U/L
FDP	33.0 μg/mL	LDH	147 U/L	Hyaluronic acid	24,100 ng/mL
Serology		ALP	238 U/L	Total cell count	248 /μL
CRP	18.2 mg/dL	BUN	31.8 mg/dL	Neu	1.0 %
Procalcitonin	3.26 ng/mL	Cr	1.8 mg/dL	Lym	3.0 %
T-SPOT®.TB	(-)	Na	142 mmol/L	Eos	1.0 %
Anti-MAC antibody	(-)	K	4.9 mmol/L	Macrophage	94.0 %
<i>O. tsutsugamushi</i> antibody	(-)	Cl	107 mmol/L	Mesothelial cells	1.0 %
<i>R. japonica</i> antibody	(-)	Glu	109 mg/dL	Culture	
β-D-glucan	4.1 pg/mL	HbA1c	6.1 %	Bacteria	(-)
ANA	<40 ×	BNP	64.9 pg/mL	Acid-fast bacillus	(-)
Anti CCP antibody	(-)	sIL-2R	1,270 U/mL	PCR-TB	(-)
MPO-ANCA	<1.0 U/mL	ACE	9.2 U/L	Cytology	class I
PR3-ANCA	<1.0 U/mL	IL-6	27.6 pg/mL	IL-6	2,461 pg/mL
		VEGF	308 pg/mL		

MAC: *Mycobacterium avium* complex, VEGF: vascular endothelial growth factor, *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*, *L. pneumophila*: *Legionella pneumophila*, *O. tsutsugamushi*: *Orientia tsutsugamushi*, *R. japonica*: *Rickettsia japonica*.

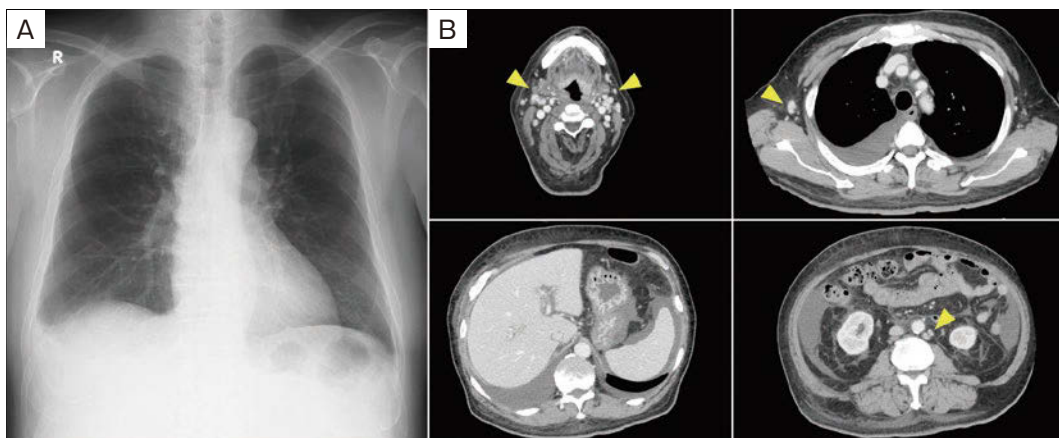


Fig. 1 Imaging findings. (A) Chest radiograph obtained on admission showing blunting of the right costophrenic angle. (B) Whole-body contrast-enhanced CT scan obtained on day 4 showing mild swelling of the cervical, axillary, and abdominal para-aortic lymph nodes (arrowheads), increased right-dominant bilateral pleural effusion and ascites, and systemic subcutaneous edema. CT: computed tomography.

(Fig. 1B). 右胸腔穿刺を施行したところ、黄色で混濁のない滲出性胸水を認めた。胸水細胞分画は、組織球が

94%で好中球・リンパ球比率の上昇なし、ADA正常、一般細菌・抗酸菌培養、細胞診はいずれも陰性であった。

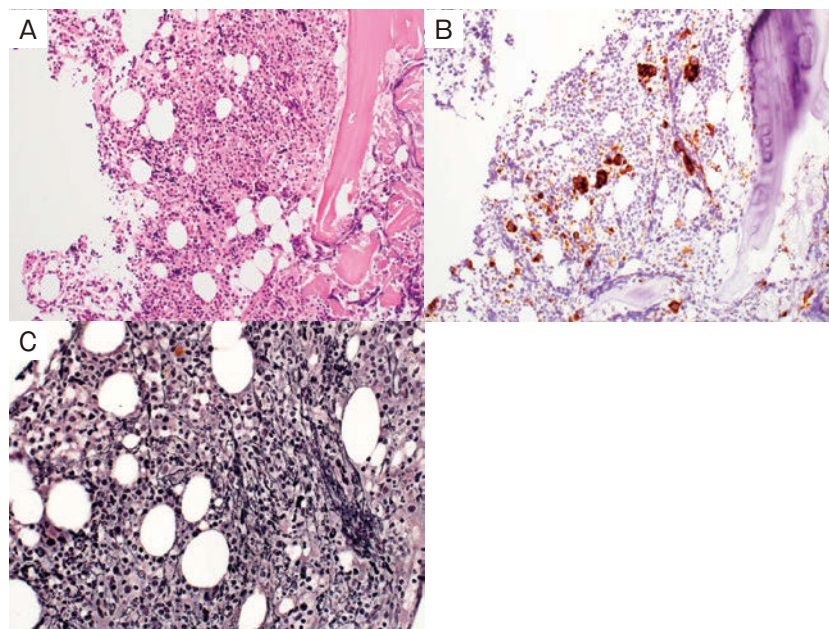


Fig. 2 Histopathological findings of a bone marrow biopsy specimen. (A) Hematoxylin-eosin stain, $\times 50$ and (B) CD42b immunostain, $\times 50$. Evaluation of bone marrow biopsy specimens showing normal cellularity with increased numbers of megakaryocytes. (C) Silver impregnation stain, $\times 100$. Reticulin fibrosis is also observed.

心臓超音波検査で疣贅を認めず、抗菌薬をバンコマイシン (vancomycin : VCM) 1g/日とメロペネム (meropenem : MEPM) 2g/日へ変更し、さらに入院6日目よりミノサイクリン (minocycline : MINO) 200mg/日を追加したが、軽快せず不明熱の経過であった。入院11日目より解熱傾向となったが、倦怠感と食欲不振は改善なく、CRP高値とDIC傾向は持続した。腎障害と全身浮腫、胸腹水貯留も悪化、酸素化も低下したため酸素療法を開始した。CT所見から右腋窩リンパ節生検は可能と判断したが、腹水による腹部膨満から右側臥位しか体位をとれなくなったため生検できなかった。臨床所見よりTAFRO症候群を疑い骨髄生検を施行したところ、細網線維の増生と巨核球の増多を認めた (Fig. 2)。診断基準¹⁾に照合すると、必須項目である体液貯留、血小板減少、全身性炎症の3項目すべて、小項目4項目のうちリンパ節生検所見以外の骨髄線維化と巨核球増加、軽度の臓器腫大 (リンパ節)、進行性の腎障害の3つを満たし、TAFRO症候群と診断した。また、血清IL-6が27.6pg/mL (基準値4.0pg/mL以下)、血漿VEGFが308pg/mL (基準値115pg/mL以下)とそれぞれ上昇し、さらに胸水IL-6が2,461pg/mLと著増していた。専門的な治療が必要と判断し、入院13日目に血液内科へ転院となった。

考 察

TAFRO症候群は原因不明の全身炎症性疾患であり、

リンパ節の病理所見の類似性から多中心性キャッスルマン病の一亜型とされてきたが、急性・亜急性に発症し進行性の経過をたどり、血小板が高度に減少しガンマグロブリン増加は軽度で、リンパ節病変は小さく胸腹水や浮腫が著明であるなど臨床像の相違点が多く、別の独立した疾患と考える専門家が多い¹⁾²⁾。悪性リンパ腫などの除外のためリンパ節生検が推奨されているが、TAFRO症候群のリンパ節腫大は1.5cm未満と小さく、本症例のように体液貯留や血小板減少が原因でリンパ節生検が困難な例もみられる¹⁾。本症例はリンパ節病変が小さく、血清LDHの上昇がなく、可溶性IL-2レセプター上昇も軽度にとどまり、骨髄生検でリンパ腫細胞浸潤を認めなかったため、悪性リンパ腫は除外可能と思われた。治療に関しては、1次治療としてステロイド、2次治療としてシクロスポリンA (cyclosporine A)、トシリズマブ (tocilizumab)、リツキシマブ (rituximab) が推奨されている³⁾⁴⁾。

本症例は胸水貯留が初発症状の一つとなった。キャッスルマン病と同様に、TAFRO症候群では血中のIL-6とVEGFなどのサイトカインが高値となる²⁾⁵⁾が、胸水ではそれらが著増するとされており⁶⁾、本症例でもIL-6で同様の結果が得られた。この血液と胸水におけるIL-6値の乖離は、胸膜における局所の急性炎症を反映していることが推察されている⁷⁾。本症例は組織球主体の滲出性胸水を呈し、総細胞数は248個/ μ Lと増加していなかった。胸水検査を実施した既報のなかで漏出性胸水は2報のみ

で⁸⁾⁹⁾、他はすべて滲出性胸水であった。胸水総細胞数・細胞分画に関する詳細な報告は3報のみであり⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾、いずれも滲出性胸水で総細胞数は106~665個/ μ Lと少なく、細胞分画は好中球優位、リンパ球優位、単核球優位とさまざまで、本症例も含め一定の傾向は認めていない。

本症例では重症細菌感染症のマーカーとされるPCTが陽性であり、当初は感染源不明の感染症を疑い診断に苦慮した。PCT値を検討したTAFRO症候群の報告はごく限られており、Nishimuraらの報告ではTAFRO症候群8例のPCTは中央値4.76ng/mL (0.378~10.8) とキャッスルマン病と比較し有意に上昇していた⁵⁾。Iwakiらも同様にPCTが高値となることを示し、病勢増悪期のTAFRO症候群では自己免疫疾患だけではなく細菌感染やウイルス感染などの炎症性疾患でも上昇する血清interferon γ -induced protein 10kDa (IP-10) が高値となる一方で、ウイルス感染で上昇するインターフェロン- γ の上昇がみられないことから、何らかの細菌感染がTAFRO症候群発症の契機となっている可能性を報告している¹²⁾。本症例で実際に細菌感染が先行したか定かではないが、PCTは重症患者で敗血症と他の非感染性炎症性疾患を確実に区別できないという報告もあるため¹³⁾、本症例では発症時より一貫して細菌感染がなかった可能性もある。TAFRO症候群におけるPCT陽性の臨床的意義はまだ不明であり、その解明のため知見の集積が求められる。

多施設共同後方視的研究に登録された82例の検討で、TAFRO症候群はFDPやD-ダイマーが上昇しやすく、DICの合併が示唆されている²⁾。一方、Takayamaらは旧厚生省基準と国際血栓止血学会基準を満たしたDIC合併5例をまとめ、DICはTAFRO症候群のまれな合併症であり、DIC合併例は予後が悪いと報告している¹¹⁾。本症例は入院日にDIC急性期基準を、入院4日目に上記2つの基準を満たした。また、TAFRO症候群は高度の血小板減少を伴いやすい疾患であるため、血小板数をスコアリングしない造血障害型の基準(日本血栓止血学会2017年版)を用いても、本症例はフィブリノゲンとFDPのみで合計スコア4点となりDIC診断基準を満たした。Takayamaらの報告では自験例以外は既報から主に入院時検査を参考に抽出されているが、臨床現場では入院時に基準を満たさなくても、入院後に病状が悪化しDICを合併することが少なくないと考えられる。DIC合併例の臨床像について今後の解明が待たれる。

TAFRO症候群の病因や病態はまだ解明されていないが、病態仮説としてIL-6などの炎症性サイトカインの過剰産生が生じ、VEGF上昇による血管透過性亢進からの体液貯留⁶⁾、糸球体内皮細胞障害やVEGFによる血管内脱水からの腎障害³⁾、骨髄における巨核球増多と炎症に伴う二次的変化としての細網線維化³⁾¹⁴⁾、PCTの産生お

よび血中濃度上昇¹⁵⁾、組織因子活性化と血管内皮細胞におけるトロンボモジュリン発現低下に由来するDIC¹¹⁾が引き起こされる可能性が示唆されている。また、通常IL-6は骨髄で血小板増多に働くが、TAFRO症候群では血小板減少をきたす原因として末梢レベルでの免疫学的機序による血小板の破壊・消費亢進が疑われている³⁾⁷⁾¹⁴⁾。

発熱と胸水貯留で発症し、当初は細菌性胸膜炎が疑われたTAFRO症候群の1例を経験した。進行性疾患であり予後も良好とは言えず、早期診断が非常に重要である。希少疾患であるが、呼吸器内科医が日常診療で遭遇し得る疾患であり、その特徴的な臨床所見からTAFRO症候群を想起し、早期診断につなげる必要がある。

謝辞：治療にご尽力いただいた鹿児島市立病院血液・膠原病内科 川田英明先生に感謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Masaki, Y, et al. 2019 updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome. *Int J Hematol* 2020; 111: 155-8.
- 2) Fujimoto S, et al. Is TAFRO syndrome a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease? *Am J Hematol* 2019; 94: 975-83.
- 3) Akiyama M, et al. Tocilizumab for the treatment of TAFRO syndrome: a systematic literature review. *Ann Hematol* 2020; 99: 2463-75.
- 4) Fujimoto S, et al. Optimal treatments for TAFRO syndrome: a retrospective surveillance study in Japan. *Int J Hematol* 2021; 113: 73-80.
- 5) Nishimura Y, et al. Comparison of the clinical characteristics of TAFRO syndrome and idiopathic multicentric Castleman disease in general internal medicine: a 6-year retrospective study. *Intern Med J* 2020; 50: 184-91.
- 6) 正木康史. 胸腹水と血小板減少を伴った多中心性Castleman病の一亜型：新規疾患概念TAFRO症候群. *血液内科* 2014; 68: 97-102.
- 7) Iwaki N, et al. Atypical hyaline vascular-type Castleman's disease with thrombocytopenia, anasarca, fever, and systemic lymphadenopathy. *J Clin Exp Hematop* 2013; 53: 87-93.
- 8) 森澤紀彦, 他. 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. *日内会誌* 2016; 105: 2432-40.
- 9) 小澤孝幸, 他. Rituximabが著効したTAFRO症候群と思われるCastleman病類似症例. *臨血* 2014;

- 55 : 350-5.
- 10) 倉沢史門, 他. 難治性腹水と急性腎不全を伴う TAFRO 症候群において腹水濾過濃縮再静注法 (CART) と HDF の併用が有用であった1例. 日急性血浄化会誌 2017 ; 8 : 100-3.
- 11) Takayama Y, et al. TAFRO syndrome with disseminated intravascular coagulation successfully treated with tocilizumab and recombinant thrombomodulin. Intern Med 2018; 57: 1291-6.
- 12) Iwaki N, et al. Elevated serum interferon γ -induced protein 10 kDa is associated with TAFRO syndrome. Sci Rep 2017; 7: 42316.
- 13) Tang BM, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2007; 7: 210-7.
- 14) 正木康史, 他. TAFRO 症候群. 血液内科 2018 ; 77 : 79-85.
- 15) Maruna P, et al. Physiology and genetics of procalcitonin. Physiol Res 2000; 49 (Suppl 1): S57-61.

Abstract

Thrombocytopenia, anasarca, myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly syndrome accompanied by fever and histiocytic exudative pleural effusion: a case report

Koji Kubota^a, Keiko Mizuno^b, Marina Miyata^a, Masahiro Shinmura^b,
Tetsuro Hamasaki^a and Hiromasa Inoue^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Nanpuh Hospital

^bDepartment of Pulmonary Medicine, Graduate School of Medical
& Dental Sciences, Kagoshima University

A 66-year-old man was referred to our hospital for evaluation of fever and right pleural effusion. Laboratory investigations showed elevated serum C-reactive protein levels, thrombocytopenia, procalcitonin positivity, and renal impairment. The patient had exudative pleural effusion, which predominantly showed histiocytes, complicated by disseminated intravascular coagulation, and remained refractory to antibiotics. We observed mild swelling of the cervical, axillary, and abdominal para-aortic lymph nodes, exacerbation of renal impairment, pleural effusion and ascites, and anasarca. Histopathological evaluation of a bone marrow biopsy specimen revealed reticulin fibrosis and megakaryocytosis, which led to the diagnosis of thrombocytopenia, anasarca, fever, myelofibrosis, renal insufficiency, and organomegaly (TAFRO) syndrome. TAFRO syndrome should be considered in the differential diagnosis of patients with pleuritis of unknown etiology.