

# 血栓性微小血管障害型の腎病理像を呈し、プレドニゾロンとトシリズマブが著効した TAFRO 症候群の 1 例

本多智康\*<sup>1</sup> 中村太一\*<sup>1</sup> 山縣邦弘\*<sup>2</sup>

A case of TAFRO syndrome with thrombo-microangiopathic renal pathology and a dramatic response to corticosteroid and tocilizumab

Tomoyasu HONDA \*<sup>1</sup>, Taichi NAKAMURA \*<sup>1</sup> and Kunihiro YAMAGATA \*<sup>2</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Nephrology, Mito Kyodo General Hospital,

\*<sup>2</sup>Department of Nephrology, Tsukuba University Hospital, Ibaraki, Japan

## 要 旨

患者は 60 歳代、男性。下腿浮腫および乾性咳嗽のため紹介来院した。来院時に発熱もあり、血液検査では血小板減少症、C 反応性蛋白質の上昇、急性腎障害を認め、胸・腹部 CT では胸水、腹水、全身性リンパ節腫脹も見られた。感染症や膠原病の可能性を考え検索したが、臨床経過、検査結果からこれらの可能性は低いと考えられた。腋窩リンパ節生検を実施したところ、リンパ節組織所見は hyaline vascular type (以下、HV 型) の Castleman 病と一致し、臨床的特徴は multicentric Castleman 病を呈し TAFRO 症候群と診断した。プレドニゾロンとトシリズマブの併用により軽快した。経過中に大量蛋白尿の出現を認めたため腎生検を施行した。腎組織所見では、血栓性微小血管障害型であった。本症例は TAFRO 症候群の典型的な臨床症状とリンパ節組織所見を認め、リンパ節、骨髄、腎臓の 3 つの生検を施行し、治療が奏効して救命することができた稀な症例であるため報告する。

A 60-year-old man presented to our hospital with pitting edema in both legs and a dry cough. There was also fever at the time. Laboratory tests revealed thrombocytopenia, elevated C reactive protein, acute renal insufficiency. A thoracic-abdominal computed tomography (CT) scan showed bilateral pleural effusion, ascites and systemic lymphadenopathy. The clinical course and examination results suggested only a low possibility of infection and collagen disease. The patient underwent surgical biopsy of an enlarged lymph node on the left axilla. Histologically, the lymph node histology was consistent with Castleman's disease of the hyaline vascular type and the clinical features were those of multicentric Castleman's disease. Therefore, we diagnosed his condition as TAFRO syndrome. After combination therapy of corticosteroid and tocilizumab, he underwent a dramatic improvement. However, massive proteinuria appeared (over 3.5 g/day) and decreased serum protein was seen. Renal biopsy was performed at that point, three months after admission. The renal biopsy findings indicated thrombotic microangiopathy.

In this case, the typical clinical symptoms and lymph node tissue findings of TAFRO syndrome were observed. In addition, three biopsies of lymph node, bone marrow, and kidney were performed, and treatment was remarkably successful.

Jpn J Nephrol 2018 ; 60 : 1244-1251.

**Key words** : TAFRO syndrome, lymph node biopsy, bone marrow biopsy, kidney biopsy

## 緒 言

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(全身性浮腫、胸腹水)、fever(発熱、全身炎症)、reticulin fibrosis(骨髄の細網線維化、骨髄巨核球増多)または renal insufficiency(腎機能障害)、organomegaly(臓器腫大;肝脾腫、リンパ節腫大)の頭文字から TAFRO 症候群として報告された比較的稀な疾患であり<sup>1)</sup>、その後類似例の報告が相次いでいる<sup>2~3)</sup>。臨床像、病理像のいくつかは Castleman 病様の像を呈するが本疾患特有の所見もあり、Castleman 病との異同に関しては現時点で不明である。multicentric Castleman 病のサブタイプとの報告もある<sup>4)</sup>。TAFRO 症候群の治療に関しては免疫抑制療法が主体で予後は比較的不良と考えられるが、プレドニゾロン、シクロスポリン A、抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体(以下、トシリズマブ)、リツキシマブなどの免疫抑制薬による有効例がこれまでに報告されている<sup>5~17)</sup>。また、TAFRO 症候群の腎生検結果についての報告例は少ない。今回われわれは、リンパ節、骨髄、腎臓の 3 つの生検を施行し、プレドニゾロンとトシリズマブ治療が有効であった TAFRO 症候群の 1 例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

## 症 例

**患 者**：60 歳代、男性

**主 訴**：浮腫、咳嗽

**家族歴**：父；糖尿病・高血圧、叔父；膵臓癌

**既往歴**：高血圧、糖尿病、高尿酸血症、腎結石症

**内服薬**：カンデサルタン・アムロジピン配合錠 1T、アログリプチン 6.25 mg 1T、フェブキソスタット 10 mg 1T

**喫煙歴**：20 本/日、30 年間(5 カ月前まで)

**飲酒歴**：焼酎 2 合/日、40 年間(受診時まで)

**現病歴**：20XX 年 4 月初旬から腹部膨満感、4 月中旬から尿量減少と下腿浮腫、その後、夜間動悸や乾性咳嗽も出現したためにかかりつけ医を受診。血液検査で腎機能・肝機能障害、炎症反応高値を指摘され同日当院紹介受診。前医のデータではこれまでの腎機能は正常で、検尿異常については認めていなかった。経過中に腹痛や末梢神経障害はなかった。

**入院時現症**：身長 170 cm、体重 85 kg(平常時 70 kg)、血圧 150/85 mmHg、脈拍数 96/分・整、呼吸数 19/分、SpO<sub>2</sub> 95%(室内気)、体温 37.5°C、意識清明、眼瞼結膜 貧血なし、眼球結膜 黄染なし、甲状腺腫大なし、両側腋窩リンパ節腫大あり、両下肺で呼吸音減弱あり・ラ音なし、心音整・雑音なし、腹部膨隆・軟、肝脾触知なし、圧痛なし、CVA 叩打痛なし、両側下腿浮腫あり

**入院時血液・尿検査所見**(Table)：血小板減少、軽度貧血、肝機能障害、腎機能障害、K 高値、CRP 高値を認めた。免疫系では IgM 軽度上昇、C3 軽度低下、IL-6 高値を認めた。抗核抗体や感染症、培養などはすべて陰性であった。また尿検査では、尿蛋白陽性だが 1 日尿蛋白量は 0.3g であり大量蛋白尿はなかった。

**入院時画像検査所見**：心電図、胸部単純 X 線では特記事項はなかった。胸腹部 CT では、最大で 2 cm の腋窩リンパ節や縦隔リンパ節の腫大が見られた。そのほかに傍大動脈リンパ節や両側鼠径リンパ節の腫大あり、胸水・腹水の貯留もあった。明らかな肝臓や脾臓の腫大はなかった。

**入院後経過**(Fig. 1)：来院時 37.5°C の発熱と下腿浮腫があり、血液検査では腎機能障害と血小板減少、胸腹部 CT では胸腹水と全身性リンパ節腫脹を認めたため、悪性リンパ腫や TAFRO 症候群を疑い、入院 9 日目に左大腿部と左腋窩のリンパ節生検を施行した。入院時から日を追うごとに全身状態が悪化してきたため前記 2 疾患を疑い、同日からプレドニゾロン 60 mg/日を投与、および急性腎不全をきたして乏尿となり、緊急透析を開始した。経過中にせん妄も認めしたが徐々に改善した。

リンパ節組織所見では、傍皮質領域の拡大が目立ち、内皮腫大した血管増生が高度に見られた。萎縮したリンパ濾胞が散在していて、胚中心の発達は見られず、腫大した内皮細胞集簇のみのものが散見された。悪性所見はなく、HV 型 Castleman 病様の所見であった(Fig. 2)。臨床症状は multicentric Castleman 病を呈し、組織所見は HV 型 Castleman 病となり、TAFRO 症候群と診断した。

入院 21 日目からトシリズマブ 8 mg/kg 週 1 回投与を開始した。尿量は徐々に増加し、入院 30 日目で降血液透析は離脱した。入院 22 日目に骨髄穿刺したが drytap はなく、骨髄生検では正形成骨髄の所見であった。巨核球の産生は保持されており増加なく、線維化もなかった。免疫染色で異常細胞もなかった(Fig. 3)。

トシリズマブ投与後 CRP は低下し基準値内となったため、プレドニゾロンは適宜漸減した。入院 2 カ月目以降は血小板数が増加傾向となり、トシリズマブの効果があると

Table. Laboratory findings on admission

《Hematology》		《Coagulation》		《Urinalysis》	
WBC	7,400/ $\mu$ L	INR	1.11	sp gr	1.017
RBC	$40^3 \times 10^4$ / $\mu$ L	APTT	49.6 sec	pH	5.5
Hb	12.4 g/dL	Fib	906 mg/dL	Protein	30 mg/dL
Ht	36.3%	D-dimer	24 $\mu$ g/dL	Glucose	-
PLT	$6.4 \times 10^4$ / $\mu$ L			Keton	-
		《Serology》		Occult blood	-
《Biochemistry》		IgG	1,195 mg/dL	Urobilin	0.1 mg/dL
TP	6.4 g/dL	IgG4	79.5 mg/dL	Bil	-
Alb	2.4 g/dL	IgM	47 mg/dL	Bacteria	-
T-Bil	0.6 mg/dL	IgA	164 mg/dL	WBC reaction	-
ALP	488 IU/L	C3	141 mg/dL	WBC	1 ~ 4
GGT	121 IU/L	C4	35 mg/dL	RBC	1 ~ 4
AST	37 IU/L	CH50	50 U/mL	Hyaline cast	1 ~ 4
ALT	21 IU/L	IL-6	95.3 pg/mL	Granular cast	1 ~ 10
LDH	250 IU/L	ADAMTS13	41.5%	Protein	55.4 mg/dL
CPK	127 IU/L	RPR	-	Na	14 mg/dL
BUN	36 mg/dL	TP Ab	-	K	28.5 mg/dL
Cre	1.95 mg/dL	HBs Ag	-	Cl	16 mg/dL
eGFR	29 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	HCV Ab	-	Cre	221 mg/dL
UA	8.1 mg/dL	HIV	-	BUN	592 mg/dL
Na	138 mEq/L	HTLV1 Ab	-	Osm	380 mosm/L
K	5.7 mEq/L	$\beta$ -D-glucan	<5.0 pg/mL	protein	0.3 g/day
Cl	106 mEq/L	ANA	<40 $\times$		
CRP	17.66 mg/dL	Anti-SSA Ab	-	《Culture》	
Glucose	102 mg/dL	PR3-ANCA	<1.0EU	Urinal culture	-
HbA1c	6.8%	MPO-ANCA	<1.0EU	Blood culture	-
T-Cho	102 mg/dL	Anti-TPO Ab	10 U/mL	Mycrobacteria PCR	-
TG	112 mg/dL	Anti-cardiolipin Ab	<8 U/mL		
HDL-C	11 mg/dL	RF	12 IU/mL		
LDL-C	68 mg/dL	Indirect coombs test	-		
		Direct coombs test	-		
		CEA	<0.5 ng/mL		
		CA19-9	8 U/mL		
		PSA	0.2 ng/mL		
		s-IL2R	2,090 U/mL		

判断し継続の方針とした。

血小板数改善後も尿検査所見では、尿蛋白は定性、強陽性で、潜血は±で1日の尿蛋白量は4.3 gだった。大量の尿蛋白が持続したため入院3カ月目に腎生検を施行した。腎組織所見については、蛍光染色ではメサンギウム領域にIgMが陽性、その他は $\kappa$ 、 $\lambda$ も含めて陰性だった。光学顕微鏡(以下、光顕)では、糸球体は分葉状を呈しメサンギウム領域の拡大もあり、係蹄壁の二重化が目立った。浮腫状の内皮下腔拡大を伴い、毛細血管瘤も認めた(Fig. 4 矢印)。コンゴレッド処理後の染色でも陰性で、アミロイドーシスを示唆する所見は認めなかった。電子顕微鏡(以下、電

顕)では、糸球体基底膜に内皮下沈着物を認め、メサンギウム間入も認めた。TAFRO 症候群による血栓性微小血管障害(thrombomicroangiopathy, 以下 TMA)と診断した。

入院4カ月目にニューモシスチス肺炎を発症したが、10日間のST合剤治療で改善した。以降はトシリズマブ投与を月1回とし、下腿浮腫や胸腹水貯留も改善し、リンパ節腫脹も縮小して体表からは触れなくなり、入院5カ月目に杖歩行で退院となった。

尿蛋白は、退院後に糖尿病の悪化に伴い一時的に増加した。これは、退院直後はプレドニゾロンの投与量が25 mg/日程度であったため、食欲の増進、食事量の増加とともに



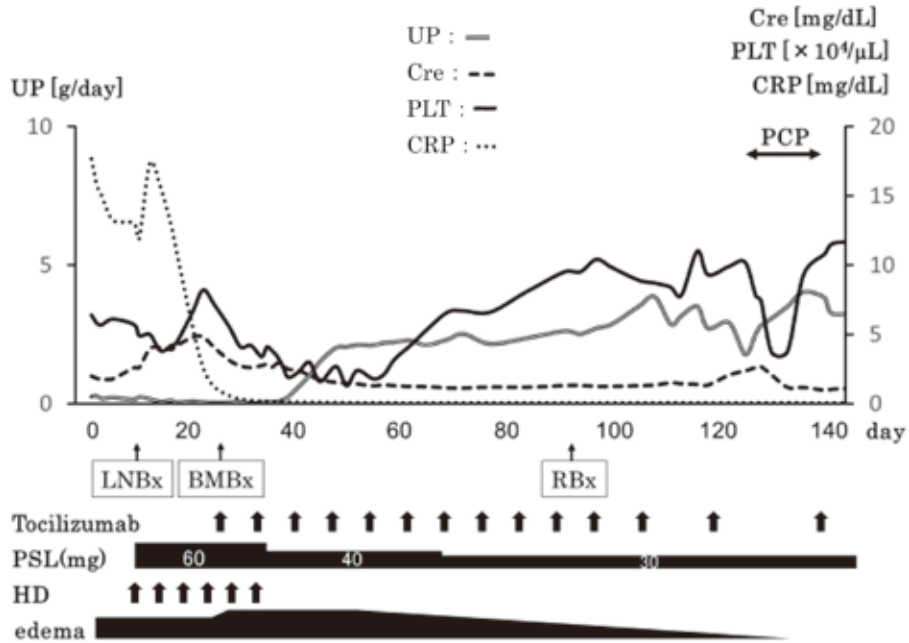


Fig. 1. Clinical course

Cre : creatinine, PLT : platelet, CRP : C-reactive protein, PSL : prednisolone, HD : hemodialysis, UP : urinary protein, PCP : pneumocystis pneumonia, LNBx : lymph node biopsy, BMBx : bone marrow biopsy, RBx : renal biopsy

a | b

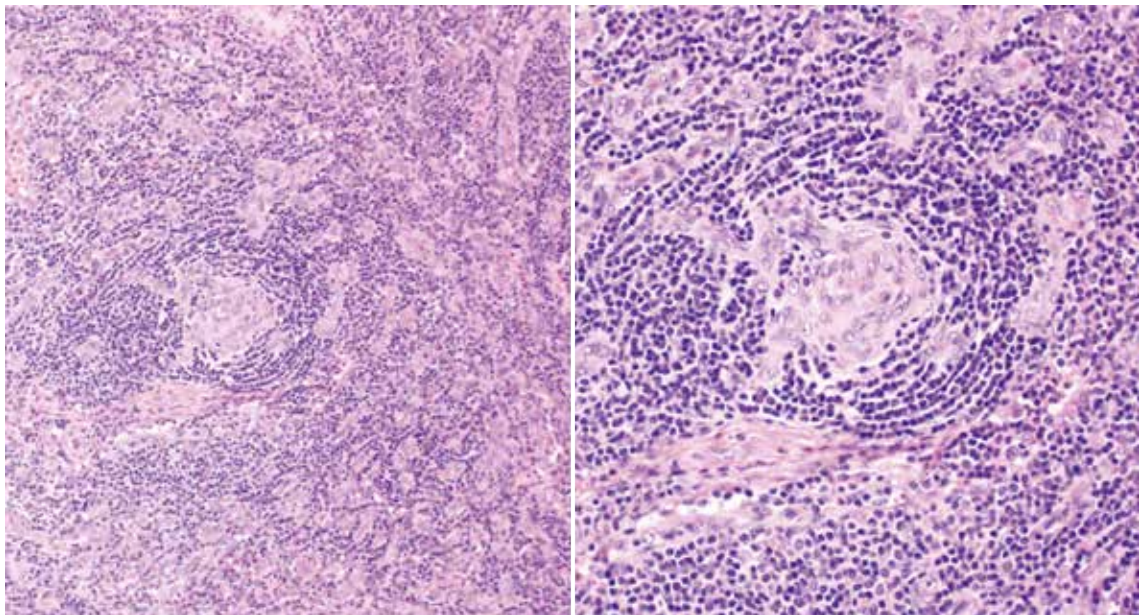
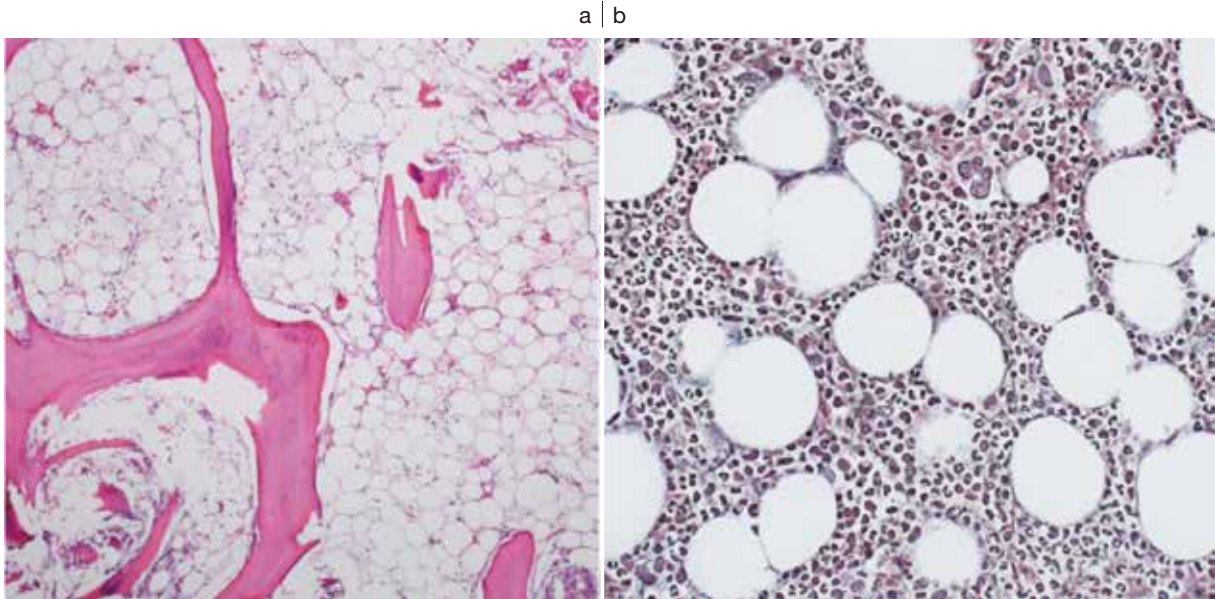
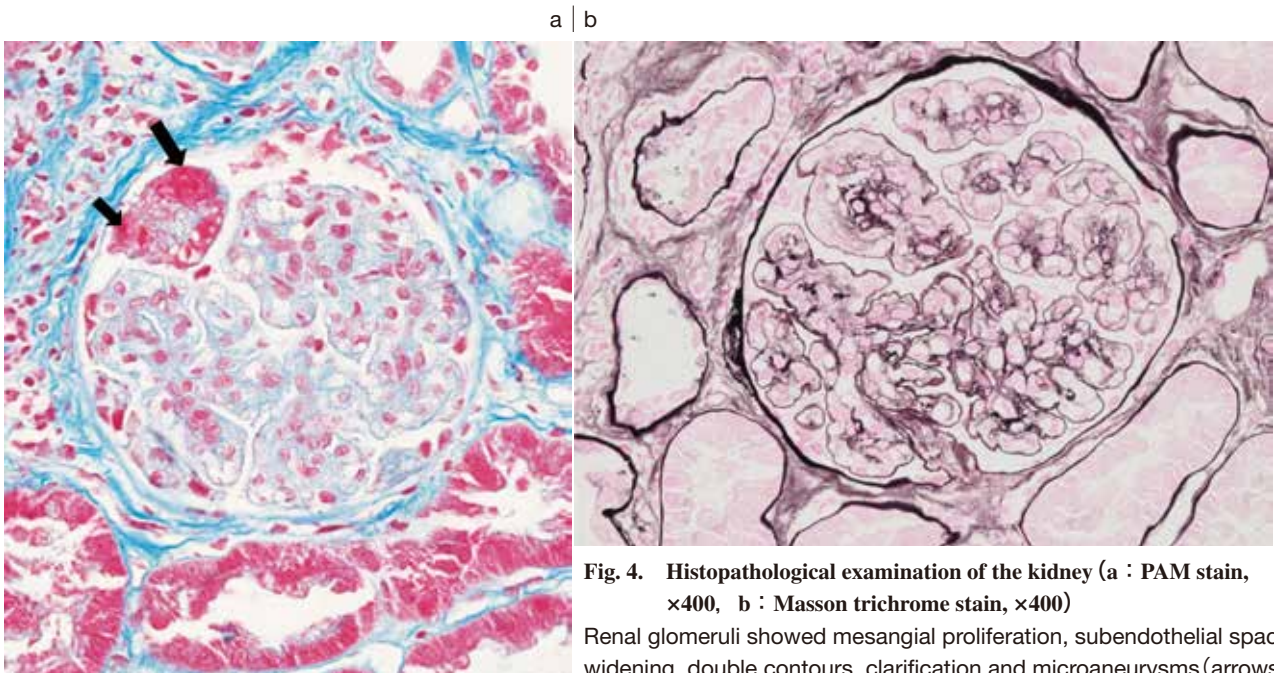


Fig. 2. Histopathological examination of the lymph node (a : HE stain, ×100, b : HE stain, ×400)

Prominent proliferation of high endothelial venules was observed in the germinal centers and interfollicular zone. Atrophic germinal centers with endothelial cells showing enlarged nuclear proliferation without marked hyalinized blood vessels. The interfollicular zone was expanded and there was proliferation of highly dense endothelial venules with enlarged nuclei. There were no malignant findings.



**Fig. 3. Histopathological examination of the bone marrow (a : HE stain,  $\times 100$ , b : silver stain,  $\times 400$ )**  
Normocellular bone marrow, no hyperplastic megakaryocytes and no myelofibrosis. Immunostaining demonstrating no abnormal cells.



**Fig. 4. Histopathological examination of the kidney (a : PAM stain,  $\times 400$ , b : Masson trichrome stain,  $\times 400$ )**  
Renal glomeruli showed mesangial proliferation, subendothelial space widening, double contours, clarification and microaneurysms (arrows).

血糖コントロールの悪化，下肢浮腫の増加，血圧の上昇を認めためと考えた。プレドニゾロンの減量に伴い食事も安定し，血糖の低下，血圧の安定，下肢浮腫の消失とともに体重も減少し，尿蛋白も減少した。入院1年後には0.2～0.5 g/日，Cre 1.5～1.7 mg/dLとなった。治療は，プレドニゾ

ロン4 mg/日と月1回のトシリズマブ投与を継続している。

## 考 察

本症例は37.5°Cの発熱と下腿浮腫を呈し，血液検査では



血小板減少、肝機能・腎機能障害、CRP 高値、胸腹部 CT では胸腹水と全身性リンパ節腫脹を認め、当初はさまざまな疾患を想定した。鑑別診断として感染症、膠原病・血管炎、悪性リンパ腫や POEMS 症候群などがあがった。末梢神経障害は認めず、抗核抗体陰性、培養を含め感染症は陰性だった。

Castleman 病と比較した TAFRO 症候群の特徴としては、全身状態不良、浮腫、発熱、血小板減少、腹痛、高ガンマグロブリン血症なし、血清 ALP 値上昇があげられ<sup>18)</sup>、本例では腹痛はなかったが、その他の臨床所見は TAFRO 症候群にすべて合致した。

治療に関しては、全身状態の急速な悪化のため他科を含めた院内外の症例検討を行い、リンパ節生検の病理結果が判明する前に治療としてプレドニゾロンの投与を開始することとした。この治療法は他の報告でも同様に認められた<sup>6,9,13,17)</sup>。リンパ節生検の結果が判明してからは、IL-6 の分泌異常が病因の背景にあることからプレドニゾロンとトシリズマブの投与を選択した。

当初の高用量プレドニゾロン投与と週1回のトシリズマブ投与が奏効した。その後はプレドニゾロンの投与量を漸減し、トシリズマブ投与の間隔を延ばした。トシリズマブの投与に関しては、治療開始1年後の IL-6 血中濃度は 122 pg/mL と依然高値で、トシリズマブ投与終了後に再燃した症例も報告されており<sup>19)</sup>、現在は月1回の投与を継続している。投与間隔に関しては、月に1回から2~3カ月に1回などに延ばすことについて、また、中止についての明確な基準はない。現時点では TAFRO 症候群の確立した治療方法が存在していないため厚生労働省難病研究班(平成29年度難治性疾患政策研究事業 大阪大学産業科学研究所吉崎和幸研究班、平成28年度難治性疾患政策研究事業 金沢医科大学血液免疫内科学正木康史研究班)による患者集積の報告と提言を期待する。

腎生検に関しては、入院当初は急速に無尿に進行した急性腎不全を呈しており、急速進行性糸球体腎炎、間質性腎炎、尿細管壊死などを鑑別にあげ、腎不全の原因検索のため腎生検を行うことも考えたが、血小板数は少なく、全身状態も悪化していたため腎生検は施行できなかった。しかし、入院当初は大量蛋白尿を認めなかったが、プレドニゾロン投与とトシリズマブ投与の治療を開始したにもかかわらず大量蛋白尿が出現した。血小板数も回復し全身状態も軽快していたため腎生検を行った。蛋白尿が出現した経過については、入院当初から尿蛋白は本来は多量であったが、無尿状態のため尿蛋白の評価が困難であり、治療が奏

効し腎不全状態が徐々に解除されたことに伴い、尿量が増加し尿蛋白の評価が可能となったためかもしれない。大量蛋白尿が当初から認められていたとしたら、ネフローゼ症候群を呈したかもしれず診断がさらに難渋した可能性もある。また、蛋白尿が持続した原因については、TAFRO 症候群の治療は奏効していたため、当初は糸球体腎炎の合併やプレドニゾロン投与による血糖値上昇の影響を想定した。しかしながら、腎組織所見では糖尿病性腎症に一般的に観察される輸入・輸出細動脈の血管硬化や硝子化は確認できず、他の糖尿病性腎症の所見も認めなかった。退院後は尿蛋白が増加しているがプレドニゾロン投与の影響もあり、食事量、飲水量ともに増加し血糖、血圧、体重とすべて上昇したことに関連したためと考えた。その後、プレドニゾロン投与量の減少とともに食欲は減弱した。食事量、飲水量ともに減少し血糖、血圧、体重は低下し尿蛋白も減少を認めた。トシリズマブ投与も継続していたためこの効果もあったものと推察している。TAFRO 症候群に関しては、最近、数例の症例報告がされている<sup>20~25)</sup>。これらの報告では IL-6 と VEGF との関連性や血小板数が低下する機序に関して触れられ、免疫抑制療法だけでは血小板数が改善せず、血小板造血刺激因子製剤を使用した結果、血小板数が増加し有効であったとの報告もある<sup>22~23)</sup>。また、本例と同様に血小板数が少なく全身状態も不良であったにもかかわらず、腎生検を実施していた。TAFRO 症候群の腎組織に関しては現在確定した病理所見はないが、最近の報告では、蛍光染色では染色されない IgM がメサンギウムや糸球体係蹄に陽性と報告されていた<sup>20~25)</sup>。光顕・電顕所見では MPGN との診断、あるいは MPGN 様の変化、内皮細胞の腫大などの変化を伴い最終診断は本例と同様に TMA であった<sup>20~25)</sup>。本例の腎組織所見は蛍光染色では IgM がメサンギウム領域に陽性で光顕と電顕所見から TMA との診断に至った。最近の報告と比較しても TAFRO 症候群の腎組織所見としては矛盾しないと考えられた<sup>20~26)</sup>。

TAFRO 症候群は日本発の稀な疾患概念である。病因に関しても一元的な要因か多元的なのか、報告されているサイトカインの異常はどのように病態に関連しているのか、報告された症例でも腎機能障害も含めて病態の程度はさまざままで、治療とその反応性も異なっている。Castleman 病のように TAFRO 症候群にも亜型が存在するのかもしれない。TAFRO 症候群には未解明な部分がまだ多く、今後も症例の蓄積、基礎研究を含めた更なる研究により、病因の解明、治療法の確立が臨床現場では待たれるところである。

## 謝 辞

リンパ節標本を病理診断していただいた岡山大学医学部病態検査学 佐藤康晴先生に心から感謝致します。

## 発 表

第 66 回日本農村学会総会(沖縄)にて発表し, 改変して第 47 回日本腎臓学会東部学術集会(横浜)にて要旨は発表した。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

## 文 献

- 高井和江, 新國公司, 渋谷宏行, 橋立英樹. 発熱, 胸水, 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 2010 ; 51 : 320-325.
- Kojima M, Nakamura N, Tsukamoto N, Otsuki Y, Shimizu K, Ito H, Kobayashi S, Murase T, Masawa N, Kashimura M, Nakamura S. Clinical implications of idiopathic multicentric Castleman disease among Japanese : a report of 28 cases. *Int J Surg Pathol* 2008 ; 16 : 391-398.
- Kawabata H, Kadowaki N, Nishikori M, Kitawaki T, Kondo T, Ishikawa T, Yoshifuji H, Yamakawa N, Imura Y, Mimori T, Matsumura Y, Miyachi Y, Matsubara T, Yanagita M, Haga H, Kondo A. Clinical features and treatment of multicentric Castleman's disease : a retrospective study of 21 Japanese patients at a single institute. *J Clin Exp Hematop* 2013 ; 53 : 69-77.
- Srkalovic G, Marijanovic I, Srkalovic M, Fajgenbaum D. TAFRO syndrome : New subtype of idiopathic multicentric Castleman disease. *Bosn J Basic Med Sci* 2017 ; 17 : 81-84.
- Fujiki T, Hirasawa S, Watanabe S, Iwamoto S, Ando R. Successful treatment by tocilizumab without steroid in a very severe case of TAFRO syndrome. *CEN Case Rep* 2017 ; 6 : 105-110.
- Kawabata H, Kotani S, Matsumura Y, Kondo T, Katsurada T, Haga H, Kadowaki N, Kondo A. 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* 2013 ; 52 : 1503-1507.
- Takai K, Nikkuni K, Momoi A, Igarashi N, Saeki T. Thrombocytopenia with reticulin fibrosis accompanied by fever, anasarca and hepatosplenomegaly : a clinical report of five cases. *J Clin Exp Hematop* 2013 ; 53 : 63-68.
- Awano N, Inomata M, Sonoda Y, Kondo K, Ono R, Moriya A, Ando T, Kumasaka T, Takemura T, Takeuchi K, Ikushima S. A case of multicentric castleman's disease of mixed-type, which showed constellation of symptoms, i.e., thrombocytopenia, anasarca, anemia, fever, myelofibrosis, and lymphadenopathy. *J Clin Exp Hematop* 2013 ; 53 : 101-105.
- Inoue M, Ankou M, Hua J, Iwaki Y, Hagihara M, Ota Y. Complete resolution of TAFRO syndrome (thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis and organomegaly) after immunosuppressive therapies using corticosteroids and cyclosporin A : a case report. *J Clin Exp Hematop* 2013 ; 53 : 95-99.
- Iwaki N, Sato Y, Tanaka K, Kondo E, Ohno K, Takeuchi M, Orita Y, Nakao S, Yoshino T. Atypical hyaline vascular-type Castleman's disease with thrombocytopenia, anasarca, fever, and systemic lymphadenopathy. *J Clin Exp Hematop* 2013 ; 53 : 87-93.
- Kubokawa I, et al. The first report of adolescent TAFRO syndrome, a unique clinicopathologic variant of multicentric Castleman's disease. *BMC Pediatr* 2014 ; 14 : 139.
- Konishi Y, Takahashi S, Nishi K, Sakamaki T, Mitani S, Kaneko H, Mizutani C, Ukyo N, Hirata H, Tsudo M. Successful treatment of TAFRO syndrome, a variant of multicentric Castleman's disease, with cyclosporin A : possible pathogenetic contribution of interleukin-2. *Tohoku J Exp Med* 2015 ; 236(4) : 289-295.
- Tedesco S, Postacchini L, Manfredi L, Goteri G, Luchetti M, Festa A, Gabrielli A, Pomponio G. Successful treatment of a Caucasian case of multifocal Castleman's disease with TAFRO syndrome with a pathophysiology targeted therapy - a case report. *Exp Hematol Oncol* 2015 ; 4 : 3.
- Hiramatsu S, Ohmura K, Tsuji H, Kawabata H, Kitano T, Sogabe A, Hashimoto M, Murakami K, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Fujii T, Kondo A, Mimori T. Successful treatment by rituximab in a patient with TAFRO syndrome with cardiomyopathy. *Jpn J Clin Immunol* 2016 ; 39 : 64-71.
- Simons M, Apor E, Butera JN, Treaba DO. TAFRO syndrome associated with EBV and successful triple therapy treatment : case report and review of the literature. *Case Rep Hematol* 2016. 2016 : 4703608. Epub 2016 Sep 29.
- Fujiwara S, Mochinaga H, Nakata H, Ohshima K, Matsumoto M, Uchiba M, Mikami Y, Hata H, Okuno Y, Mitsuya H, Nosaka K. Successful treatment of TAFRO syndrome, a variant type of multicentric Castleman disease with thrombotic microangiopathy, with anti-IL-6 receptor antibody and steroids. *Int J Hematol* 2016 ; 103 : 718-723.
- Yamaga Y, Tokuyama K, Kato T, Yamada R, Murayama M, Ikeda T, Yamakita N, Kunieda T. Successful treatment with cyclosporin A in tocilizumab-resistant TAFRO syndrome. *Intern Med* 2016 ; 55 : 185-190.
- Sato Y, Iwaki N, Fajgenbaum D, Nabel C, Gion Y, Kondo E, Kawano M, Masunari T, Yoshida I, Moro H, Nikkuni K, Takai K, Matsue K, Kurosawa M, Hagihara M, Saito A, Okamoto M, Yokota K, Hiraiwa S, Nakamura N, Nakao S, Yoshino T. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2016 ; 91 : 220-226.
- Kubokawa I, Yachie A, Hayakawa A, Hirase S, Yamamoto N, Mori T, Yanai T, Takeshima Y, Kyo E, Kageyama G, Nagai H, Uehara K, Kojima M, Iijima K. The first report of adolescent TAFRO syndrome, a unique clinicopathologic variant of multi-

- centric Castleman's disease. *BMC Pediatrics* 2014 ; 14 : 139.
20. Jose FF, Kerbaury LN, Perini GF, Blumenschein DI, Pasqualin DD, Malheiros DM, Neto GC, Santos FP, Piovesan R, Hamerschlak N. A life-threatening case of TAFRO syndrome with dramatic response to tocilizumab, rituximab, and pulse steroids. *Medicine* 2017 ; 96(13) : e6271.
  21. Ozeki T, Tsuji M, Yamamoto J, Shigematsu C, Maruyama S. Thrombotic microangiopathy on kidney biopsy in a patient with TAFRO syndrome. *CEN Case Rep* 2018 May 15. [Epub ahead of print]
  22. Mizuno H, Sekine A, Oguro M, Oshima Y, Kawada M, Sumida K, Yamanouchi M, Hayami N, Suwabe T, Hiramatsu R, Hasegawa E, Hoshino J, Sawa N, Fujii T, Takaichi K, Ohashi K, Ubara Y. Renal histology in a patient with TAFRO syndrome : A case report. *Hum Pathol* 2018 Apr 4. [Epub ahead of print]
  23. Noda-Narita S, Sumida K, Sekine A, Hoshino J, Mise K, Suwabe T, Hayami N, Yamanouchi M, Ueno T, Mizuno H, Kawada M, Hiramatsu R, Hasegawa E, Sawa N, Takaichi K, Ohashi K, Fujii T, Ubara Y. TAFRO syndrome with refractory thrombocytopenia responding to tocilizumab and romiplostim : a case report. *CEN Case Rep* 2018 ; 7 : 162-168.
  24. Nakamori A, Akagaki F, Ymaguchi Y, Arima R, Sugiura T. Nephrotic syndrome with thrombocytopenia, lymphadenopathy, systemic inflammation, and splenomegaly. *Intern Med* 2018 ; 57 : 1123-1129.
  25. Tanaka M, Tsujimoto H, Yamamoto K, Shimoda S, Oka K, Takeoka H. Clinicopathological features of progressive renal involvement in TAFRO syndrome : A case report and literature review. *Medicine* 2017 ; 96 : e8216.
  26. 富田茂樹, 日本腎臓学会(編). Castleman病, POEMS症候群, TAFRO症候群. 腎生検病理アトラス改訂版. 東京 : 東京医学社, 2017 : 374-378.