

【症例報告】

重症 TAFRO 症候群 2 症例に対する運動療法の負荷量の検討

大 高 愛 子¹ 中 山 恭 秀¹ 五十嵐 祐 介¹
村 松 明 美¹ 羽 田 拓 也² 安 保 雅 博²

¹ 東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科

² 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座

(受付 2020 年 6 月 25 日 / 受理 2021 年 4 月 8 日)

REPORT ON THE EXAMINATION OF EXERCISE FOR 2 PATIENTS WITH SEVERE THROMBOCYTOPENIA, ANASARCA, FEVER, RETICULIN FIBROSIS, AND ORGANOMEGALY SYNDROME

Aiko OTAKA¹, Yasuhide NAKAYAMA¹, Yusuke IGARASHI¹,
Akemi MURAMATSU¹, Takuya HADA², and Masahiro ABO²

¹Department of Rehabilitation, The Jikei University Hospital

²Department of Rehabilitation, The Jikei University School of Medicine

After the onset of severe thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis, and organomegaly (TAFRO) syndrome, we performed exercise therapy for 2 patients with weakness of the limbs. During exercise the muscular strength of the lower limbs, as determined with manual muscle testing, was poor in both patients, and the activities of daily living received Barthel Index scores of 0. Starting from bed support, the exercise load of the 2 patients was increased or decreased as the blood test results improved. Although the recovery courses of the 2 patients differed, both patients were able to leave their homes by walking on their own. A review of the recovery course of physical function and test results showed a correlation with the recovery of muscle strength and the levels of platelets and alkaline phosphatase. Although the pathophysiology of TAFRO syndrome is still unknown, we believe that appropriate exercise therapy should be considered because muscle weakness can easily be caused by corticosteroid therapy and long-term bed rest. In addition, our findings suggest the usefulness of examining the increase or decrease of exercise load on the basis of the progression of platelet and alkaline phosphatase levels in patients with TAFRO syndrome.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2021;136:1-7)

Key words : TAFRO syndrome, exercise, blood test values

I. 緒 言

TAFRO 症候群は、2010 年に高井ら¹⁾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 (骨髄の細網線維化・骨髄巨核球増多), Organomegaly (臓器腫大) の頭文字をとって名称化し報告された比較的新しい疾患概念であ

り、現在、診断基準や重症度分類、治療方針が研究班により作成されている²⁾。TAFRO 症候群の重症度は体液貯留・血小板減少・原因不明の発熱/炎症反応高値・腎障害の症候毎に点数をつけ 12 点を満点とし、合計 3 点以上から軽症 (grade 1)、中等症 (grade 2)、やや重症 (grade 3)、重症 (grade 4)、最重症 (grade 5) の 5 段階に分けられる²⁾。

TAFRO 症候群は、全身症状の悪化が急速であ

り、血液透析の導入などから長期的な経過を辿る例が多いと言われている³⁾。全身状態の経過に関する報告が多い中、黒澤ら⁴⁾は最重症TAFRO症候群を契機に筋力低下を呈した症例の運動機能や日常生活動作 (activities of daily living : 以下, ADL) の経過を報告している。そこには、早期から長期間のリハビリテーションを行った結果、筋力の改善と装具や補助具の使用で歩行可能になった経過が述べられている。しかし一方では、運動負荷量を増減する時期や全身状態などの判断基準については言及されていない。TAFRO症候群は全身炎症疾患であり、全身状態やADLの経過の把握と負荷量増大の可否を判断することは、臨床上で重要な役割を持つが、それら全ての要素を含んだ報告は乏しい限り見られない。

本論文では、重症TAFRO症候群発症後に四肢の筋力低下を呈した2症例についての全身状態、ADLと運動療法経過を報告する。2症例の理学療法経過は異なり、順調な回復を辿る例と全身状態と運動機能・ADL能力の回復に難渋した例であった。いずれの症例も転帰は自力歩行での自宅退院が可能となったが、それぞれの機能回復と歩行能力の経過から運動負荷量増減の目安となる知見を得たので考察する。

II. 倫理的配慮

本報告はリハビリテーション科医師指示の下、データを使用する旨を口頭で説明し、文章で同意を得た。

III. 症例提示

1. Case 1

症例は既往歴のない50歳男性 (身長172 cm, 体重59 kg) であった。発症前のADLは自立しており、職業は大学講師で発症直前まで登壇していた。腹痛に加え39℃の発熱を呈し、他院に受診したところ胸腹水貯留・血小板減少・炎症高値の症状を認めたため、computed tomography (以下, CT) 検査を実施しTAFRO症候群疑いにて入院となり、ステロイド治療を開始された。その後、急激な腎機能低下から透析導入が必要であり、精査・

加療を目的に東京慈恵会医科大学附属病院 (以下, 当院) へ転院となった。TAFRO症候群の重症度は重症 (grade 4) レベルであった。当院入院時、炎症高値・高度腎機能障害・腹水貯留により全身管理が必要であったため、集中治療室 (intensive care unit : 以下, ICU) に入室となり、血液透析に加えてステロイドを中心とした薬物療法が実施された。ステロイド治療はプレドニゾロン (prednisolone : 以下, PSL) を80 mg/日から開始され、第19病日から60 mg/日と徐々に漸減され、第15病日から免疫抑制剤が追加となった。

入院後の経過は、第6病日に炎症値と腎機能障害の改善を認めICUを退室したが、血小板数 (platelet : 以下, PLT) の低値 ($<2.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$) が続き、適宜血小板の輸血を要し、ADLは腹水貯留による腹部膨満感や疼痛、全身の筋力低下からBarthel Index (以下, BI) 0点であった。第18病日に腎機能と体液貯留が改善したため、血液透析が離脱可能となった。第23病日から病棟での運動療法を開始した。運動療法開始時のPSLは60 mg内服中であり、炎症反応、腎機能は改善傾向にあったが、C反応性蛋白 (C-reactive protein : 以下, CRP) は0.62 mg/dLと依然高値であった。また、アルブミン (Albmin : 以下, Alb) 値は2.5g/dLと低値を示し、PLT値は $2.3 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であった。入院時と運動療法開始時の血液検査値をTable 1に示す。

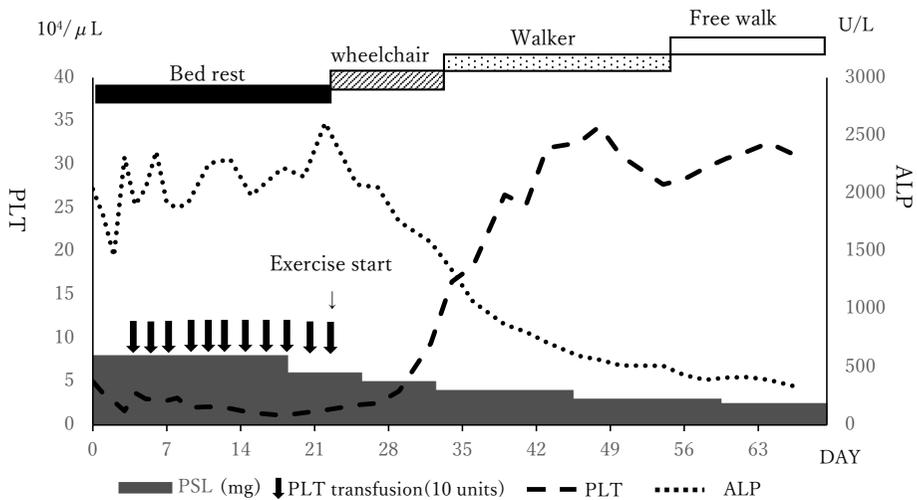
運動療法開始時の運動機能は下肢近位筋に筋力低下を呈しており、股関節屈曲・膝関節伸展は徒手筋力検査法 (manual muscle testing : 以下, MMT) において2 (Poor) であった。起居動作は軽介助レベル、起立動作時の介助量は重度であり、移乗動作も全介助レベル、歩行は困難であった。リハビリテーション科医師指示の下、PLT値 $2.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以下、ヘモグロビン (hemoglobin : 以下, Hb) 値6 g/dL以下を運動療法の中止基準に定め、筋力トレーニングは行わずに呼吸状態に留意したリスク管理の下、起立練習や移乗練習を中心に実施した。起立訓練は、自力での立ち上がり動作が可能な座面高で行い、膝関節伸展筋力の改善と共に座面高を漸減した。運動療法開始後1週間で介助を要するも歩行器歩行可能になり、MMTは膝関節伸展で3 (Fair) まで改善した。運動療法開始

Table 1. Laboratory data on admission and at the start of exercise therapy

	Admission		Start of exercise	
	Patient 1	Patient 2	Patient 1	Patient 2
White blood cells (4,500–11,000)/ μ L	30,500	17,500	9,000	12,500
C-reactive protein (0.00–0.14) mg/dL	24.38	28.13	0.62	4.99
Hemoglobin (13.7–16.8) g/dL	11.4	11	10.1	7.9
Platelets (15.8–34.8) $10^4/\mu$ L	5.0	2.3	2.3	3.1
Creatinine (0.65–1.07) mg/dL	6.01	4.81	0.65	1.39
Alkaline phosphatase (106–322) U/L	2036	719	2052	1520
Albumin (4.1–5.1) g/dL	1.6	1.7	2.5	1.6

(reference range)

Patient 1



Patient 2

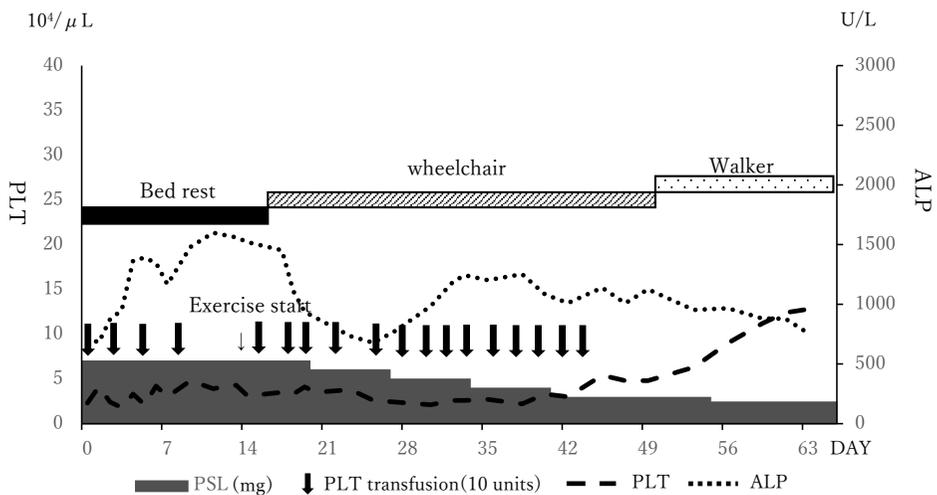


Fig. 1. Clinical courses of 2 patients: platelets, alkaline phosphatase, daily doses of prednisolone and assessment of activities of daily living

In patient 1, improvements of platelets (PLT) and alkaline phosphatase (ALP) were seen after the start of exercise therapy, and activities of daily living (ADL) also improved following the blood test values. In patient 2, the increase in PLT after the start of exercise therapy was moderate, and the high ALP value was also prolonged. In addition, the ADL of patient 2 had a long wheelchair period.

後2週間で起立・歩行器歩行は監視レベルになり、トイレまでの移動は監視下で歩行可能となった。第47病日から訓練室での運動療法を開始し、自転車エルゴメーターなどの有酸素運動を追加して耐久性を拡大した。有酸素運動の強度は自覚症状が修正Borg scale 11 (楽である) から13 (ややきつい) 以下とし、連続10分間から開始して運動時間を漸増した。訓練室での運動療法は1回40分程度を週6回の頻度で退院まで実施した。運動療法中に関節内出血やめまい・呼吸苦などの有害事象や血液・生化学値の増悪を認めなかったが、第60病日に病棟歩行中に膝折れから転倒するエピソードがあった。運動療法開始後5週間で独歩自立となり第69病日に自宅退院可能となった。退院時のADLは屋内独歩自立レベルまで改善したが、握力は23 kg、膝関節伸筋筋力は52.65 Nmと健常値まで回復に至らず、低い椅子からの立ち上がり動作には上肢の支持を要した。一方で、退院時のPLTの値は $30.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、アルカリフォスファターゼ (alkaline phosphatase: 以下, ALP) 値は321 U/Lであり、ALP値は正常値まで回復した。入院中の血液検査と病棟ADLの経過をFig. 1に、身体機能評価の経過をTable 2に示す。

2. Case 2

症例は既往歴のない45歳男性 (身長168 cm、

体重73.3 kg) であった。発症前のADLは自立しており、職業は会社員で発症直前まで通勤していた。原因不明の発熱にて他院へ精査目的で入院後、急激な腎機能悪化・全身浮腫・胸腹水の増加を呈しTAFRO症候群疑いにて精査・加療を目的に当院へ転院となった。TAFRO症候群としての重症度は最重症 (grade 5) レベルであった。当院入院時、炎症反応・高度腎機能障害・腹水貯留を認めており全身管理が必要であったため、ICUに入室となった。治療は血液透析に加えステロイド治療が実施された。ステロイド治療はPSL70 mg/日から開始され、第20病日から60 mg/日と漸減が開始された。また、第42病日から免疫抑制剤が追加となった。

入院後の経過は、第3病日にICUを退室したが、腹水貯留による腹痛症状からギヤッジアップが困難な状況であった。炎症所見が改善傾向にあった第14病日から運動療法を開始した。運動療法開始時のPSLは70 mg内服中であり、CRP値は4.99 mg/dL、クレアチニン (Creatinine: 以下, Cr) 値は1.39と依然高値を示していた。また、Alb値は1.6 g/dLと低値を示していた。入院時と運動療法開始時の血液検査値をTable 1に示す。運動療法開始時の運動機能は、下肢近位筋に筋力低下を呈しており、股関節屈曲・膝関節伸展はMMTにおいて

Table 2. Physical function, assessment of gait, and activities of daily living in patients 1 and 2

Physical function	Patient	Week of Exercise						
		1	2	3	4	5	6	7
Muscle strength								
Hand grip (kg)	1	19.3	18.2	—	20.7	22.2	—	23
	2	11.1	14.9	12.2	12.1	—	15	16.1
Knee extension strength (Nm)	1	—	—	—	37.44	52.07	—	52.65
	2	—	—	15.15	16.43	—	20.08	24.82
Body composition								
Extracellular/total body water	1	0.409	0.406	—	0.412	0.413	—	0.415
	2	0.436	0.435	0.428	0.421	—	0.415	0.416
Phase angle	1	3.45°	3.35°	—	2.8°	2.95°	—	2.95°
	2	1.9°	1.75°	1.9°	1.95°	—	2.2°	2.35°
Walking ability	1	none	walker	walker	walker	free	free	free
	2	none	none	none	none	none	walker	walker
Activities of daily living								
Standing motion	1	assistance	surveillance	surveillance	surveillance	independence	independence	independence
	2	assistance	assistance	assistance	assistance	assistance	surveillance	independence
Transition	1	wheelchair	walker	walker	walker	free	free	free
	2	wheelchair	wheelchair	wheelchair	wheelchair	wheelchair	walker	walker

—, not measured

2(Poor)であった。起立動作は軽介助レベル，起立・移乗動作は全介助レベルであったため，PLT減少と呼吸状態に留意しながら離床支援から開始した。理学療法開始後2週間の起立・移乗動作は全介助レベルであり，病棟のトイレ動作は看護師の介助を要していた。また，病棟で車椅子移乗を行う際に下肢の脱力から膝崩れを呈するエピソードがあった。第30病日に血液透析が終了となり，PLTの値も改善傾向であったため，第37病日より訓練室での理学療法を開始した。訓練室での運動療法開始時，起立動作に介助を要していたため，座面の高さを自力での起立動作が可能な58 cmとし，起立反復訓練を実施した。訓練実施の際は，実施後の関節内出血の有無や呼吸・循環動態に注意して行った。また，運動療法は1回40分程度を週6回の頻度で退院まで実施し，有害事象を認めなかった。第44病日に血小板の輸血が不要となった後，理学療法開始後5週間で股関節屈曲・膝関節伸展MMTにおいて3(Fair)と機能回復を認めた。更に起立動作の介助量が軽減し，起立反復訓練時の座面高さの漸減が可能になった。また，同時期より歩行も可能となり，歩行器歩行監視レベル，トイレ歩行は看護師監視の下，実施した。その後は順調に身体機能・ADL能力が回復し，第65病日に自宅退院可能となった。退院時のADLは屋内杖歩行レベルに止まり，握力は16.1 kg，膝関節伸展筋力は24.82 Nm，運動耐容量は6分間歩行距離が270 mであった。また，PLTの値は $12.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ，ALP値は757U/Lと正常値までの回復に至らなかった。入院中の血液検査と病棟ADLの経過をFig. 1，身体機能評価の経過をTable 2に示す。

IV. 考 察

本報告で提示した2症例のTAFRO症候群の重症度はgrade 4・5と高く，運動療法介入時は下肢近位筋の筋力低下を呈し，BIは0点であった。運動療法は急性期を脱した時期より開始し，PLT値 $2.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以下，Hb値6 g/dL以下を中止基準として進めた。運動療法の内容は，離床支援から開始して血液検査値の経過を追いながら訓練室に移行し，動作練習や有酸素運動を実施した。2症例

の入院期間は先行の報告^{4)・6)}と比較して短く，共に自力歩行での自宅退院が可能であった。本報告を通して①TAFRO症候群発症後の筋力低下，TAFRO症候群に対する②安全なADLの拡大③運動療法の実施，④症例間の経過の違いに関して知見を得たので以下に述べる。

第一にTAFRO症候群発症後の筋力低下について，黒澤ら⁴⁾は最重症TAFRO症候群の症例にICU-acquired weakness(以下，ICUAW)と同様の症状が見られたと報告している。ICUAWは全身性炎症反応症候群に伴った多臓器不全や不活動，ステロイドなどによるミオパチーやニューロパチーを指す⁷⁾。本報告の中で2症例共にTAFRO症候群発症後に高度の炎症を認め，ステロイド治療を開始し，入院後2から3週間程度の臥床期間を経ていた。それにより，ICUAWと同様の治療条件下に置かれていたため，筋力低下が生じたと考える。また，TAFRO症候群はキャスルマン病と同様に高インターロイキン6(Interleukin-6:以下，IL-6)血症を示し，低アルブミン血症，CRP上昇は高IL-6血症に伴う症状と考えられている⁸⁾。TAFRO症候群における高IL-6血症の機序や臨床所見との関連は不明な点が多いが，IL-6の発現増加が認められた高脂肪食を負荷したラットは普通食群と比較して有意な炎症性細胞浸潤を認め，骨格筋重量の減少を認めたと報告されている⁹⁾。また，運動療法開始時，2症例のCRPは改善傾向にあったが高値であり，Albは低値を示していた。炎症反応や低アルブミン血症は悪液質(カヘキシア)の診断基準の項目に挙げられており¹⁰⁾，筋肉量が低下するリスクが高い状況にあったと推察される。以上より，治療条件や高IL-6血症の特徴から重症度の高いTAFRO症候群は全身の筋力低下が生じやすい病態であることが推察される。

次に安全なADLの拡大について述べる。本報告の中で2症例共に病棟での転倒・転落の事象を認めた。Case 1は病棟歩行中に膝折れから転倒し，Case 2は病棟での車椅子移乗の際に膝崩れを呈する場面が見られた。Case 1は退院の日程が決まっており，訓練室での運動療法に加えて自主的に病棟での歩行練習を励んでいた。一方でCase 2は早期退院を希望していたが目処が立たず，さらに運

動療法はPLT値の回復が得られず、病棟での車椅子移乗練習に止まっていたため心理的に焦りを感じていた時に生じた。このように心理状況は症例毎に違っていたが、2症例共に病棟でのADLが拡大している時期に生じた事象であった。また、山内¹¹⁾らは急性期病院入院中の内科疾患患者において自立歩行が可能となる膝関節伸筋力のカットオフ値は0.30 kgf/kgと報告している。しかし、2症例の膝関節伸筋力は退院時もCase 1で0.25 kgf/kg、Case 2で0.12 kgf/kgとカットオフ値を下回っていた。TAFRO症候群はPLT低値の影響により、高負荷の筋力トレーニングの実施など短期間で筋力回復が得られる状況下にはない。そのため、病棟看護師と運動療法の実施内容や移乗・歩行時の注意点など情報共有し活動範囲を広げていった。その後は同様の事象が生じず、安全なADLの拡大には病棟看護師との協働が重要であることが示唆された。

運動療法は、急性期に身体機能の回復に合わせて離床支援を実施し、訓練室への移行後は起立反復訓練や有酸素運動を追加して行なった。訓練室での運動療法は1回40分程度を週6回の頻度で退院まで実施した。起立訓練は自力での立ち上がり動作が可能で座面高で行い、座面高が下がると下肢の筋活動が増加するため¹²⁾、過負荷に注意し膝関節伸筋力の改善と共に座面高を漸減した。上記内容の低負荷・高頻度での運動療法の実施により、筋疲労や炎症値・腎機能の値の再上昇などは認めず、連日の訓練が可能であった。また、運動療法は出血傾向となるPLT値 $2.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ や輸血が必要となるHb値6 g/dLを上回る値で実施しており、関節内出血やめまい・呼吸苦などの有害事象を認めなかった。以上のことからPLTやHbの値に留意した低負荷・高頻度での運動療法の介入により、重症TAFRO症候群後の筋力改善に伴う動作能力の向上を図ることができた。

症例間の経過の違いは、筋力やADLの回復経過で認めた。経過の違いを後方視的に観察した結果、PLT値やALP値の改善に差を認めた。特にPLT値は、Case 1で運動療法介入時にPLTの輸血が不要となり、その後も順調に回復経過を辿っていた。一方でCase 2は運動療法開始後もPLTの輸血を繰り返しており、輸血が不要となった後も低

値を示していた。また、Case 1は運動療法開始後より良好な下肢の機能回復が得られたが、Case 2はPLTの輸血が不要となった時期よりMMTが3 (Fair) と下肢の機能回復が得られ、動作能力・歩行能力の拡大が見られた。以上のことからPLT値と身体機能の回復に関連があると推察される。TAFRO症候群は特発性多中心型キャッスルマン病 (idiopathic multicentric castelman disease : 以下、iMCD) の異型として報告されており、その異同については様々な報告が見られるが、PLT減少やALP値の上昇はTAFRO症候群の特徴として述べられている¹³⁾。また、佐賀ら¹⁴⁾は幼若PLT比率がTAFRO症候群の治療経過の中で先行して回復を示しており、治療効果予測に有用となる可能性を報告している。以上のことからTAFRO症候群の臨床経過を追う上でPLT値やALP値は重要な役割を持つと考える。本報告の中で、PLT値やALP値などTAFRO症候群に特徴的な血液検査値の回復に身体機能の向上が追従していたことから運動療法の負荷量等を検討していく上で上記2点の値を追うことが有用であることが示唆された。

本報告より、運動療法の実施により、自力歩行での自宅退院が可能となったが、退院時の握力や膝関節伸筋力は健常値より低く、入院前の活動レベルまでの回復に至らなかった。そのため、課題としてTAFRO症候群に対する運動療法の種類などの検証が挙げられる。本論文は2症例の報告であったが、TAFRO症候群の経過は症例により異なる可能性がある。今後も症例を重ねて、経過に即した運動療法や高負荷での筋力強化訓練による筋疲労の有無とその安全性や効果について検証していく必要があると考える。

V. 結 語

重症TAFRO症候群は筋力低下を来しやすい病態であり、運動療法の安全性や有効性を検証する必要がある。また、本報告からPLT値とALP値と筋力の回復に関連があることが推察された。そのため、重症TAFRO症候群に対する運動療法は中止基準を守り、上記2点の血液検査値の経過を追いながら負荷量を検討することが有用であると考える。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :
本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 高井和江, 新國公司, 渋谷宏行, 橋立英樹. 発熱, 胸腹水, 肝脾腫を伴い, 骨髄に軽度の線維化を認める PLT 減少症. 臨血. 2010; 51: 320-5.
- 2) 正木康史, 川端浩, 高井和江, 塚本憲史, 藤本信乃, 石垣靖人, ほか. 新規疾患 TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針. 臨血. 2016; 57: 2029-37.
- 3) 正木康史, 清水啓智, 中村智美 [佐藤], 中村拓路, 三木美由貴. TAFRO 症候群. 日臨. 2015; 73: 674-8.
- 4) 黒澤響平, 斎藤肇, 森野陽. 最重症 TAFRO 症候群を契機に著名な筋力低下を呈した一症例に対するリハビリテーション. 北海道医療. 2019; 36: 59-63.
- 5) 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: 105-10.
- 6) Okumura M, Ujiro A, Otsuka Y, Yamamoto H, Wada S, Iwata H, et al. Cardiac arrest caused by rapidly increasing ascites in a patient with TAFRO syndrome: a case report. Acute Med Surg. 2017; 4: 344-8.
- 7) 黒田泰弘. 【ICU 関連合併症-invasive care unit から less invasive care unit へ】 ICU-Acquired Weakness (ICUAW). ICU と CCU. 2014; 38: 25-32.
- 8) 岩城憲子. 【呼吸器病学 TOPICS 2018-19】 10. 肺循環・肺損傷. IL-6 過剰分泌と TAFRO 症候群, Castleman 病. 分子呼吸器病. 2019; 23: 64-6.
- 9) 杉本研. サルコペニアにおける骨格筋ミトコンドリア機能と Myokine の意義. 日老医誌. 2012; 49: 199-202.
- 10) Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. Clin Nutr. 2008; 27: 793-9.
- 11) 山内真哉, 森下慎一郎, 本田陽亮, 長瀬雅弘, 津田宏次郎, 眞淵敏, ほか. 急性期病院の内科疾患入院患者における自立歩行の関連因子とカットオフ値の検討. 理学療法学. 2015; 42: 237-45.
- 12) 森明子, 江口淳子, 渡邊進. 椅子の高さの違いが起立・着座動作時における下肢筋の筋活動に与える影響. 川崎医療福祉会誌. 2003; 13: 169-71.
- 13) Igawa T, Sato Y. TAFRO Syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. 2018; 32: 107-18.
- 14) 佐賀智之, 石原敏道, 金川実千代, 平塚佑太郎, 松浦武志, 八代真一, ほか. 幼若血小板比率の継時的測定が臨床上有用であった TAFRO 症候群. 臨血. 2018; 59: 991-6.

