

D. 考察

開発計画において本年度は大きく分けて

- 1) 試験実施のためのステークホルダーの確認
 - 2) KOL の選定と KOL 会議開催準備
 - 3) 計画骨子についての討議
 - 4) PMDA 相談事項の討議
- について取り組んだ。

E. 結論

日本が薬剤の世界同時承認を目指すためには、今後もグローバル企業と連携して開発に取り組むことは重要であり、今年度以降は海外における試験の進捗に合わせ、治験薬の安全性を確認しながら準備を進める。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業)
分担研究報告書

クローン病患者を対象とした EP4 拮抗薬の安全性及び有効性に関する POC 試験

分担研究者 横須賀 収 千葉大学医学部附属病院 消化器・腎臓内科学 教授

研究要旨

クローン病は、大腸および小腸の粘膜に慢性の炎症又は潰瘍を引き起こす炎症性腸疾患の一種であり、平成 23 年度の患者数は約 3.4 万人、20 歳前後の若年層に多く発症する。クローン病は原因不明であり、根治的治療方法が確立されていない。従って、疾患による炎症を抑え患者の QOL を改善し、寛解状態を維持することが今日の治療の目的となる。クローン病の内科的治療法は、薬物療法、栄養療法、外科的療法などを組み合わせた治療が行われているが、クローン病の再発率、再手術率は高く、寛解期や術後においても継続的な治療が必要である。使用される治療薬は重症度に応じて寛解導入および維持を目的に選択されるが、限局的である。軽症にはアミノサリチル酸製剤が、中等度~重度にはステロイド剤が選択されるが、ステロイド剤は副作用のため徐々に減量し、離脱をはかる必要がある。また、生物学的製剤においても当初効果がみられたが、維持投与の最中に効果が減弱するいわゆる二次無効の症例も報告されており、費用の面からも課題が指摘されている。このように当該疾患に対しての薬剤治療は十分でなく、安価で新規作用薬剤の開発が期待される。本研究の試験薬である EP4 拮抗剤は新規作用機序を有し、クローン病における安価で新しい作用機序の治療薬として開発が期待される。

本年度はシーズを保有している日本国内のベンチャー企業と共同して、第 1 相試験および POC 試験計画を進めるための非臨床試験の具体的なタイムラインおよび試験薬の調達方法について討議し、さらに開発経費獲得活動を行った。当該試験薬は他疾患の患者対象に海外で投与されているが、日本人初の投与であるので安全性に注意しながら開発計画を進める。今後は EP4 拮抗剤の全体的な開発計画を見据えた上で、種々のステークホルダーと協議しながら試験計画について検討する予定である。

A. 研究目的

クローン病患者に対する EP4 拮抗剤の開発を目指して、日本人における臨床試験を実施する。

薬物動態試験データを評価して検討する。

2. 日本人クローン病患者対象の POC 試験を実施して治療薬としての可能性を検討する。

B. 研究方法

1. 日本人健常成人男性対象の第 I 相試験における投与の安全性・忍容性を検討する。

(倫理面への配慮)

海外では他疾患対象の試験薬として投与されているが、日本人初の投与であるので、薬物

動態試験等を精査に比較して慎重に進める。

3. その他
なし

C. 研究成果（資料Ⅱ-5-1）

第Ⅰ相試験実施のためにシーズ保有企業と共同して P-1 実施施設候補を探索するとともに、POC 試験実施のための GLP に基づいたラット/ウサギを用いた胚/胎児毒性試験について必要な内容およびタイムラインについて討議した。また、申請資料の信頼性の基準に基づく薬効薬理試験について試験計画骨子を立案した。

D. 考察

本年度は第Ⅰ相試験の計画骨子について協議を進めると同時に、後に続く POC 試験実施のための非臨床試験について検討した。本試験は検査会社、試験実施施設、治験薬製剤委託会社と様々なステークホルダーが関わる予定の試験であるので、協議しながら進める。

E. 結論

第Ⅰ相試験実施および試験薬調達のための予算獲得が急務であり、健常人での安全性が確認された後、POC 試験を進める予定である。POC 試験計画については安全性に特に注意しながら条件を定める。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業)
分担研究報告書

非小細胞肺癌に対する EP4 拮抗薬の POC 試験

分担研究者 本橋 新一郎 千葉大学医学部附属病院 免疫細胞医学 准教授

研究要旨

日本におけるがんの部位別死亡率の第1位は「肺癌」であり、今後増加傾向にある。原発性肺癌はその特性や治療に対する反応性から非小細胞肺癌 (NSCLC) と小細胞肺癌 (SCLC) に大別される。非小細胞肺癌は肺癌の約85%を占め、がんの発生しやすい場所、進行の仕方とその速さ、症状などはその種類によって異なる。

小細胞肺癌は肺癌の約15%を占め、がん細胞の増殖のスピードが速く、転移しやすいがんであり、発見時にすでに転移していることがしばしば見受けられる。

NSCLC は化学療法や放射線療法による反応性が乏しく、外科的切除が治療の主体となるが、切除不能進行・再発 NSCLC に対しては化学療法中心の治療が選択される。化学療法は白金製剤やタキサン系を主体に使用されているが、忍容性の観点から現在血管新生阻害剤などの分子標的薬剤が開発されているが、選択肢が限られているのが現状である。EP4 拮抗剤も成長因子に作用すると考えられており、In vivo の結果より肺癌に対する薬効が期待される。化学療法に比較して副作用の少ない経口剤である薬剤の開発は肺癌の分野において必要かつ重要であると考えられる。

EP4 拮抗剤の開発においてはクローン病に対する計画が先行しているので、候補シーズの安全性および海外のデータ等を鑑みながら肺癌患者対象の POC 試験について計画を検討する予定である。

A. 研究目的

肺癌病患者に対する EP4 拮抗剤の開発を目指して、日本人における臨床試験を実施する。

クローン病における開発結果を評価して慎重に進める。

B. 研究方法

1. 肺癌患者対象の POC 試験について概要を策定する。

C. 研究成果

EP4 拮抗剤のクローン病に対する開発計画において、非臨床試験の骨子を見据え、非小細胞性肺癌に対する開発の戦略について討議を重ねた。

(倫理面への配慮)

海外では他疾患対象の治験薬として投与されているが、日本人初の投与であるので、クロ

D. 考察

肺癌における化学療法は患者さんの QOL

を損ねる場合が多く、副作用が緩徐な薬剤の開発が急務である。今後は安全性に注意して開発計画に取り組む。

E. 結論

先行するクローン病に対する EP4 の開発データも考慮しながら、計画を進める。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業)
分担研究報告書

網膜色素変性症及び裂孔原性網膜剥離に対するウノプロストンの
有効性及び安全性に関する試験

分担研究者 山本 修一 千葉大学医学部附属病院 眼科 教授

研究要旨

遺伝性疾患である網膜色素変性は、網膜の視細胞の変性により進行性に視機能が低下し、一部は失明に至る重篤な疾患である。視機能低下を防止ないし遅延する治療は、QOLを維持し社会的損失を軽減するが、本症の治療法は未だ確立していない。ウノプロストンはBK-channel (maxi-K channel) 開口作用を持ち、視細胞の細胞死を防ぐことから本疾患への有効性が示唆されている。ウノプロストンの臨床的有効性に関し科学的手法を用い当院で検討し、その結果をもとに第Ⅲ相試験開始に至った。平成24年度にPMDA医薬品第Ⅱ相試験終了後相談を行い、医学専門家及び薬事コンサルティングとして参画の上、平成25年2月に企業治験を開始した。なお、本試験実施に関し、同年JST研究成果最適展開支援プログラムに採択された。平成25年度は本治験の症例登録を満了し、被験者観察のみを残すに至った。

また、平成25年度は、ウノプロストンの神経保護作用を期待し裂孔原性網膜剥離に対するPOC試験を新たに計画した。試験計画書の作成、企業からの試験薬提供の打診、薬事戦略個別相談を経て、平成26年度は薬事戦略事前面談、対面助言の上試験を開始する予定である。

A. 研究目的

網膜色素変性症及び裂孔原性網膜剥離に対するウノプロストンの適応拡大を目的とし出口戦略を見据えた臨床試験を実施する。

B. 研究方法

以下について実施した。

- (1) 網膜色素変性症に対するウノプロストンの有効性・安全性に関する試験
- (2) 裂孔原性網膜剥離に対するウノプロストンの有効性・安全性に関する試験

(倫理面への配慮)

本研究実施にあたり、研究者等は被験者の個人

情報に接するため、GCP省令、各府庁の定める省令、臨床研究の倫理指針等の関連指針、個人情報保護法等を遵守する。研究開始に先立ち、治験審査委員会から承認を受けた同意説明文書を用いて被験者にわかりやすく説明し研究参加について自由意思による同意を文書で得る。被験者の同意意思に影響を及ぼす可能性のある重大な情報が得られた場合にも被験者へ説明し継続意思を確認する。

C. 研究成果

以下について実施した。

- (1) 網膜色素変性症に対するウノプロストンの有効性・安全性に関する試験
当該疾患に対するウノプロストンの開発に

あたり、第Ⅲ相試験の計画書（案）評価、規制当局への相談・照会事項（第Ⅱ相試験への対応に関する助言と支援等、薬事コンサルティングを実施した。また、実施医療機関としても本試験に参画し、15例を組入れた。

(2) 裂孔原性網膜剥離に対するウノプロストンの有効性・安全性に関する試験

本年6月に計画書骨子の作成を開始した。また、企業へ試験薬及びプラセボの提供について打診後内諾を得た。その後、試験実施計画書を作成し、12月に当院IRBで承認された。さらに、計画内容の再検討を行うべく、平成26年2月にPMDA個別面談を実施し、本試験の位置づけ、主要評価項目の妥当性について疫学データをもとに設定する旨を指摘された。本指摘を受け、公表論文のデータを精査したところ、ウノプロストンで視力回復を期待する母集団が少なく判断できないため、自験例を収集の上再評価することとなった。平成26年度は追加データをもとに下記計画内容について再考の上、計画内容の妥当性及び出口戦略に関しPMDAとの薬事戦略事前面談、対面助言を経て、試験開始へと進める予定である。

【試験概要】

(1) 試験の目的

中心窩を含む裂孔原性網膜剥離（RRD）に対する硝子体手術の術後に、UF-021 0.15%点眼液（ウノプロストン）点眼を行い、術後視機能の回復に対する影響を検討する。

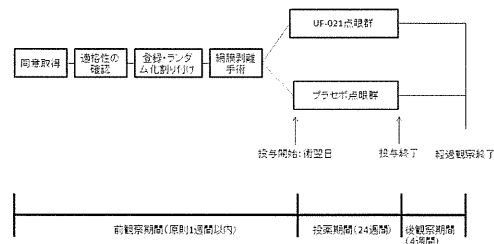
(2) 試験デザイン

1) 本試験は、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較による探索的研究である。

2) 主要評価項目

小数視力（logMARに換算し、試験開始後各時点でのベースラインからの差を計算し、変化量を検討する、試験終了時の最終視力も合わせて検討する）

3) 試験のフローチャート



(3) 対象患者

1) 選択基準

本研究の選択基準は、下記の項目をすべて満たすものとする。

- ① 光干渉断層計（OCT）ないし検眼鏡検査にて中心窩剥離を伴う裂孔原性網膜剥離であること。術前矯正視力は0.3以下とする。
- ② 推定黄斑剥離期間が1週間以内であること
- ③ 初回硝子体手術により網膜復位を得られたもの（再手術を必要とした症例は試験中止とする）
- ④ 白内障同時手術を行った症例ないし過去に白内障手術を行っている症例
- ⑤ 年齢50歳以上80歳未満であるもの
- ⑥ 文書での参加同意を取得したもの
- ⑦ 観察のための受診に対応できるもの

2) 除外基準

以下の基準のいずれかが全身もしくは治療眼に該当する患者は本研究には不適格である。

- ① 重度の白内障（Emery分類Grade3以上）などの中間透光体の混濁。視力に影響を与えない程度の白内障は可。
- ② 病的近視、加齢黄斑変性、黄斑円孔、黄斑前膜、糖尿病網膜症などもとの黄斑機能に障害がある症例
- ③ 以前RRDを治療した既往のある眼

- ④ 登録3ヵ月前以内の眼内手術の既往。濾過手術の既往のある者
- ⑤ 緑内障・視神経疾患の既往眼
- ⑥ ウノプロストン製剤の点眼歴のある者
- ⑦ 過去4週間以内の眼周囲炎の既往のある者
- ⑧ 本製剤に対してアレルギーの既往のある者
- ⑨ 6ヵ月以内に他の治験または臨床研究に参加した者
- ⑩ 妊娠または妊娠している可能性、授乳中、または早期の妊娠の希望がある者
- ⑪ 重度の心疾患歴・末梢血管疾患の存在または既往のある者
- ⑫ 顕著な腎機能（BUN 25mg/dl 以上 and/or 血清クレアチニン 1.5mg/dl 以上）障害のある者
- ⑬ 肝機能の低下の存在または既往のある者（GOT and/or GPT が 100U 以上）
- ⑭ コントロール不良の糖尿病および不安定狭心症の合併がある者
- ⑮ 心筋梗塞の既往がある者
- ⑯ 研究登録前1ヵ月以内の全身手術を行った者
- ⑰ その他、試験責任（分担）医師が被験者として不適当と判断した者

（4）予定症例数と試験期間

達成目標症例数 30例（UF-021群：15例、プラセボ群：15例）

試験実施期間 治験審査委員会承認日から平成27年6月1日（登録締切平成26年11月30日）

（5）試験薬および費用

実薬は、株式会社アールテック・ウエノが開発・製造している。本剤は1mL中にUF-021を1.5mg含有する無色澄明の液体を点眼容器に10mL充填した水性点眼液である。

UF-021 0.15%点眼液は、1日2回（朝7時頃（6

時から9時）と夕20時頃（19時から22時）、1回2滴を罹患眼に点眼する。点眼間隔は5分間空ける。来院日の朝は来院前に点眼し、来院日に試験薬を持参させる。

試験薬の費用はアールテック・ウエノからの研究助成金より支払われる。試験参加に伴い被験者に特別に費用負担が増加することはなく、原疾患、他の合併症に対する検査・治療は健康保険の範囲内で行われる。

（6）試験実施体制

研究代表者：山本修一（千葉大学医学部附属病院眼科）

試験責任医師：馬場隆之（千葉大学医学部附属病院眼科）

D. 考察

今年度は計画書骨子作成に着手し、POC試験としての位置づけ・評価項目の妥当性に関し設定根拠の準備についてPMDAより助言を受けた。出口・目標に至るまでの道筋が非効率な面もあり、本件を含め事例を重ね最適なスキームを確立する必要があると考える。

E. 結論

本年6月に計画書骨子の作成を開始し、試験薬及びプラセボ提供の内諾、PMDA個別相談を経て本試験の位置づけ及び計画内容を検討した。次年度は自験例を収集・評価の上、開始に向けて進める予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1. 中村洋介、萩原章、熊谷健、山本修一、網膜色素変性に対するUF-021投与終了2年後の視機能変化. 2013.4.4-7 第117回日本眼科学会総会、東京

2. Nakamura Y, Hagiwara K, Kumagai K, Yamamoto S. Changes in Visual Function during 2-year Follow-up after UF-021 Therapy. 2013.5.5-9, The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, Seattle, USA
3. 熊谷健、中村洋介、萩原章、山本修一. OCTを用いた網膜色素変性における白内障術後視機能の予測. 2013.10-31-11.3 第67回日本臨床眼科学会、横浜
4. Nakamura Y, Kumagai K, Yamamoto S. Review of Visual Function in Retinitis Pigmentosa Complicated with Cystoid Macular Edema. 2013.12.6-8 The 8th Asia Pacific Vitreo Retinal Society Annual Meeting, Nagoya

G. 知的財産の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
桑原 聡	POEMS症候群（クロウ・深瀬症候群）	水澤英洋、鈴木則宏、梶 龍兒、吉良潤一、神田 隆、齊藤延人編	今日の神経疾患治療指針	医学書院	東京	2013	979-81
桑原 聡	クロウ・深瀬（POEMS）症候群	楠 進編	第3章クロウ・深瀬（POEMS）症候群 免疫性神経疾患ハンドブック	南江堂	東京	2013	168-77
花岡 英紀	第5章 臨床開発の展開と目的 II 臨床第II相試験 III 臨床第III相試験	豊島聡, 黒川達夫	医薬品レギュラトリーサイエンス概論	南山堂	東京	2013	94-100

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akita S, Mitsukawa N, Kuriyama M, <u>Hanaoka H</u> , Satoh K et al	Suitable therapy options for sub-clinical and early-stage lymphoedema patients.	J Plast Reconstr Aesthet Surg	67(4)	520-5	2014
Yoshinaga N, Nitsui T, <u>Hanaoka H</u> , Sato Y, Iyomura M, Shimizu E et al	Strategy for treating selective serotonin reuptake inhibitor-resistant social anxiety disorder in the clinical setting: a randomised controlled trial protocol of cognitive behavioural therapy in combination with conventional treatment.	BMJ Open	3(2)	e002242	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kotooka N, Asaka M, Sato Y, Hanaoka H, Nodde K, et al	Home telemonitoring study for Japanese patients with heart failure (HOMES-HF): protocol for a multicenter randomized controlled trial.	BMJ Open	3(6)	e002972	2013
花岡英紀	AROとして活動開始した千葉大学医学部附属病院臨床試験部.	医学のあゆみ	244(13)	1165-1170	2013
松本和彦, 荒川義弘, 小池竜司, 中村哲也, 花岡英紀, 本間真人, 吉澤弘久.	大学病院間の共同IRB等の体制—大学病院臨床試験アライアンスにおける検討—	Jpn J Clin Pharmacol Ther	44(3)	207-215	2013
花岡英紀, 青柳玲子, 三澤園子, 桑原聡.	アカデミック臨床研究機関 (ARO) によるクロウ・フカセ症候群 (POEMS症候群) などを対象とした医師主導治験の計画立案から治験届けまで.	Jpn J Clin Pharmacol Ther	44(5)	415-416	2013
青柳玲子, 花岡英紀	医師主導治験の実施上の具体的事例の問題点とその解決策.	Jpn J Clin Pharmacol Ther	44(5)	417-418	2013
小林史明, 竹内淑恵, 伊藤達也, 花岡英紀, 伊豆津美和, 渡邊和男	平成24年度「レギュラトリーサイエンス推進調査研究事業」研究報告 医師主導治験の推進に向けた取り組み及び体制に関する研究.	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	44(10)	827-836	2013
Kanai K, Sawai S, Kuwabara S	POEMS syndrome and interleukin-12: Missing piece in the pathogenesis of peripheral nerve demyelination.	Clinical and Experimental Neuroimmunology	4	16-17	2013
Misawa S, Kuwabara S	Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (Crow-Fukase) syndrome: Diagnostic criteria and treatment perspectives.	Clinical and Experimental Neuroimmunology	4	318-25	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, Nasu S, Mitsuma S, Kuwabara S et al	Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	84	1346-1348	2013
桑原 聡	クロー・フカセ (POEMS) 症候群の病態と新規治療.	日本臨床	71(5)	865-9	2013
桑原 聡	Crow-Fukase症候群－病態と治療.	医学のあゆみ	247(5)	521-4	2013
三澤園子、桑原聡	POEMS (Crow-深瀬) 症候群.	診断と治療の進歩			in press
Yamazaki M, Sakuma T, Kato K, Furuya T, Koda M	Granulocyte colony-stimulating factor reduced neuropathic pain associated with thoracic compression myelopathy: report of two cases.	J Spinal Cord Med	36(1)	40-3	2013
Kadota R, Kodama M, Kawabe J, Hashimoto M, Yamazaki M et al	G-CSF Protects Oligodendrocyte and Promotes Hindlimb Functional Recovery after Spinal Cord Injury in Rats.	PLoS One	7(11)	e503910	2012
Kato K, Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, Koda M et al	Intravenous administration of granulocyte colony-stimulating factor for treating neuropathic pain associated with compression myelopathy: a phase I and IIa clinical trial.	Eur Spine J	22(1)	197-204	2013
Koda M, Furuya T, Kato K, Mannoji C, Yamazaki M et al	Delayed G-CSF Treatment in Rats Attenuates Mechanical Allodynia Induced by Chronic Constriction Injury of the Sciatic Nerve.	Spine	39(3)	192-197	2013
Inada T, Takahashi H, Yamazaki M, Hanaoka H, Takahashi K, Koda M et al	A multicenter prospective non-randomized controlled clinical trial to prove neurotherapeutic effects of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for acute spinal cord injury: Analyses of follow-up cases after at least one year.	Spine			in press

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 花岡英紀, 國府田正雄	【再生医療の現況と最前線】再生医療の現状と展望 細胞を用いない再生医療 脊髄損傷におけるG-CSF神経保護療法の開発.	整形・災害外科	56(5)	661-667	2013
高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 加藤啓, 國府田正雄	急性脊髄損傷に対するG-CSF神経保護療法の長期経過の検討 多施設前向き比較対照試験から.	日本脊髄障害医学会誌	26(1)	34-35	2013
高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 伊藤康夫, 國府田正雄	急性脊髄損傷に対するG-CSF神経保護療法とメチルプレドニゾン大量投与療法の比較検討 自主臨床試験から.	日本脊髄障害医学会誌	26(1)	36-39	2013
加藤啓, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 國府田正雄, 大河昭彦, 山崎正志	圧迫性脊髄症に伴う脊髄障害性疼痛に対するG-CSF神経保護療法の治療効果 医師主導型自主臨床試験による解析.	日本脊髄障害医学会誌	26(1)	54-55	2013
神谷光史郎, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 佐久間毅, 高橋宏, 加藤啓, 稲田大悟	高度肥満および脊髄症急性増悪を呈する若年発症胸椎後縦靭帯骨化症の一例 一術前G-CSF神経保護療法の有用性一.	日本脊髄障害医学会誌	26(1)	138-139	2013
稲田大悟, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 加藤啓, 神谷光史郎, 國府田正雄	頸椎症性筋委縮症に対しG-CSF神経保護療法が有用であった1例.	日本脊髄障害医学会誌	26(1)	180-181	2013
神谷光史郎, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 佐久間毅, 高橋宏, 加藤啓, 稲田大悟, 高橋和久	胸椎OPLLに伴う脊髄症急性増悪に対してG-CSF神経保護療法を併用して後方除圧固定術を施行した7例の検討.	JSR	4(10)	1462-1465	2013
稲田大悟, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 佐久間毅, 高橋宏, 加藤啓, 神谷光史郎, 高橋和久	脊柱短縮術を施行した脊髄係留症候群の1例 —G-CSF神経保護療法による予後予測の可能性.	JSR	4(10)	1563-1566	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujii, S., Shimizu, K., Okamoto, Y., Kunii, N., Nakayama, T., Motohashi, S., and Taniguchi, M.	NKT cells as an ideal anti-tumor immunotherapeutic.	Front. Immunol	4(409)	1-7	2013
Hosokawa, H., Tanaka, T., Kato, M., Shinoda, K., Tohyama, H., Hanazawa, A., Tamaki, Y., Hirahara, K., Yagi, R., Sakikawa, I., Morita, A., Nagira, M., Poyurovsky, V. M., Suzuki, Y., Motohashi, S., and Nakayama, T.	Gata3/Ruvbl2 complex regulates T helper 2 cell proliferation via repression of Cdkn2c expression.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	110(46)	18626-31	2013
Tumes, D. J., Onodera, A., Suzuki, A., Shinoda, K., Endo, Y., Iwamura, C., Hosokawa, H., Koseki, H., Tokoyoda, K., Suzuki, Y., Motohashi, S., and Nakayama, T.	The polycomb protein Ezh2 regulates differentiation and plasticity of CD4 ⁺ T helper type-1 and type-2 cells.	Immunity	39(5)	819-32	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷

今日の神経疾患 治療指針

第2版

編集

水澤英幸 鈴木則宏 梶龍晃 吉長潤一 相田隆 齋藤延人

TODAY'S THERAPY IN
NEUROLOGY

医学書院

POEMS 症候群(クロウ・深瀬症候群)

polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin change syndrome (Crow-Fukase syndrome)

桑原 聡 千葉大学大学院教授・神経内科学

疾患概念

A 病態

POEMS 症候群(クロウ・深瀬症候群)は末梢神経障害を必発とし、骨病変、浮腫・胸腹水、皮膚症状(剛毛・色素沈着、血管腫)、骨硬化病変、M 蛋白血症などを呈する全身性疾患であり、その基盤には形質細胞の単クローン性増殖(plasma cell dyscrasia)が存在する。本邦では報告者の名前をとってクロウ・深瀬症候群とよばれるが、欧米では主要症状の頭文字をとって POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) 症候群といわれることが多い。高月病, PEP 症候群(plasma cell dyscrasia, endocrinopathy, and polyneuropathy syndrome)と称されることもあるが、これらはすべて同じ疾患である。本症候群は稀少疾患であり 2003 年に行われた全国調査では国内患者数は約 340 人と推定されている。1996 年に本症候群患者血清中において血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)が著明な高値を示すことが発見された。VEGF は強力な血管新生、血管透過性亢進などの生理的作用をもつことから本症候群の浮腫、臓器腫大、血管腫などの臨床症状を説明しやすく、病態と深く関連すると考えられており、現在 VEGF を含めた診断基準が提唱されている(表 1)。

B 経過・予後

本症候群の予後は治療法の変遷に大きく依存している。1980 年代には副腎皮質ステロイドを中心に治療が行われており、平均生存期間 33 か月と生命予後は不良であることが報告されていた。1990 年代には長期メル

表 1 POEMS (クロウ・深瀬) 症候群の診断基準

- a) 大基準
- ① 多発ニューロパチー(必須項目)
 - ② 血清 VEGF 高値
 - ③ M 蛋白
- b) 小基準
- ① 骨硬化性病変
 - ② キャッスルマン病 Castleman disease
 - ③ 臓器腫大
 - ④ 浮腫、胸水、腹水、心嚢水
 - ⑤ 内分泌異常*
 - ⑥ 皮膚異常
 - ⑦ 乳頭浮腫
 - ⑧ 血小板増多
- definite: 大基準 3 項目 + 小基準 1 項目以上
 - probable: ニューロパチーと血清 VEGF 高値 + 小基準 1 項目以上
 - possible: 大基準のうち多発ニューロパチー + 小基準 2 項目以上

* 甲状腺機能異常、糖尿病については有病率が高いため、単独の異常では小基準の 1 項目として採用しない。

ファラン療法が導入され生存期間は 5-10 年に延長したが、残念ながら長期的な寛解や治癒に至った症例の報告はいまだにない。多発性骨髄腫の標準的治療が自己末梢血幹細胞移植(Auto-PBSCT)を伴う大量化学療法、サリドマイド、プロテアソーム阻害薬に移行しつつあることを受けて、本症候群に対する治療も変遷している。特に 2000 年代に入って盛んに行われ始めた Auto-PBSCT を伴う大量化学療法は長期寛解を目指す新規治療法として、本症候群の第 1 選択となりつつある。しかし移植療法は高齢者や多臓器病変(特に腎障害)を有する患者には施行できず、移植の適応にならない場合の新規治療法としてサリドマイド療法が行われている。さまざまな治療を受けている患者の予後を一概には述べられないが、現時点での平均生存期間は発症から 10 年前後と考えられている。この生命予後は新規治療により改善されつつある。

症候

POEMS 症候群の名前の通り、さまざまな全身臓器障害をきたすが、POEMS の 5 徴の中で多発ニューロパチー(polyneuropathy)

は100%，M蛋白は90%に認められ，頻度が高い。そのほかに本症で認められやすい症候としては，浮腫・胸腹水(98%)，皮膚症状(98%)，肝脾腫(69%)，うっ血乳頭(47%)，女性化乳房(男性の場合)が挙げられる。約半数は多発ニューロパチーによる下肢のしびれ・脱力で発症する。残りの半数では浮腫，皮膚症状(色素沈着，血管腫，剛毛)，女性化乳房(男性の場合)発症が多い。疾患の進行とともに各種症状がそろってくる。

検査

・血清 VEGF 濃度はほぼ100%で上昇する。そのほかに障害臓器ごとに評価を行う必要がある。多発ニューロパチーに関しては神経伝導検査で脱髄と軸索変性の混合性神経障害を呈する。脳脊髄液蛋白は上昇する。胸腹水，肝脾腫の検索には胸腹部CTが有用である。血液学的にはM蛋白の検出(免疫固定法)，骨髓生検による形質細胞増殖の評価を行う。骨硬化性病変に対する検査として全身骨スクリーニングには骨スキャンが，椎体・骨盤の小病変の検出には胸部-骨盤CTを骨条件でみるのが有用である。

診断

上述のように血清 VEGF 濃度の高値はほぼ100%で認められ，最も重要な診断マーカーである。多発性ニューロパチー，血清 VEGF 高値，M蛋白を中核とし，多臓器病変を考慮した診断基準が提唱されている(表1)。一般臨床にける本症候群の認知度は高いとはいえず，多発ニューロパチー症例の発症初期はしばしば慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)と誤診される。また浮腫・胸腹水で初発する場合には循環器，呼吸器，腎臓内科で精査されるも診断に至らない症例が多く存在する。本症の存在を認識していれば診断は比較的容易といえる。

治療方針

標準的治療法は確立されていない。現状では以下のような新規治療を含めた治療が試みられている。形質細胞腫が存在する症例で

は，病変を切除するか，あるいは化学療法にて形質細胞の増殖を阻止すると，症状の改善をみることで，血清 VEGF 値も減少することから，形質細胞腫とそれに伴う高 VEGF 血症が治療のターゲットとなる。これまでの知見から現時点で推奨される治療ストラテジーを紹介する。

A 局所療法

孤発性の骨硬化性病変あるいは形質細胞腫が存在する場合は，外科的切除か局所的放射線療法が選択される。全身 PET と胸部-骨盤 CT で病変が孤発性である場合には局所療法を選択する。その後慎重な臨床症状と VEGF のモニターが必要である。

B 全身療法

明らかな形質細胞腫の存在が不明な場合または多発性骨病変が存在する場合は全身療法を行う。本症候群においては自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法とサリドマイド療法¹⁾の選択がある。基本的に，①全身状態(特に腎機能)が良好で，かつ神経症状が重度(独立歩行が不能以上)である場合には移植療法の適応とする，②神経症状も含めた全身症状が軽度(ADLに大きな支障がない)場合および年齢(66歳以上)・腎機能障害のため移植が行えない場合にはサリドマイド療法を選択する。副腎皮質ステロイドはサリドマイド療法に併用してもよいが，単独での治療は一時的に症状を改善させるが，減量により再発した際には効果がみられないことが多く推奨されない。

1. 自家末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法

この治療法の原理は，前もって造血幹細胞(CD34陽性細胞)を採取しておき，骨髓破壊的とされる量の超大量メルファランを投与後に，幹細胞を輸注して造血を救済することである。まず G-CSF を投与して造血幹細胞を採取する。その後超大量メルファラン大量静注(計 200 mg/m² 体表面積)を2日間で行う。本症候群に伴う諸症状の劇的な改善が認めら

れることが多い。特に神経症状は移植療法後数か月で著明に改善する。反対に重度の神経障害を改善させる方法は移植療法しかないといってよい。移植療法に伴う最大の問題は5-7%に認められる治療関連死と数年後に起こる再発の2つである。移植関連死は多発性骨髄腫における2%と比較して明らかに高く、十分説明しておく必要がある。移植後の長期予後は明らかになっていないが、筆者の施設では移植を行った21例中5例が4-7年後に再発している。したがって根治療法にはならない可能性についても説明が必要である。

2. サリドマイド療法

抗サイトカイン作用、抗腫瘍作用の両者をもつサリドマイドは本症候群の治療薬としての利点を有している。100-300 mgの経口投与で外来通院でも治療可能であり、患者負担も少ない(保険適用外)。副作用としては便秘と眠気の頻度が高い。注意すべき副作用として徐脈と薬剤性ニューロパチーが挙げられる。徐脈は特に導入初期には慎重にモニターし、必要に応じて減量する。骨髄腫ではサリドマイドによる薬剤性ニューロパチーが大きな問題点であるが、われわれの約20例の治療経験では顕著な薬剤性ニューロパチーは起こっておらず、むしろ治療効果が優って本来のニューロパチーは改善することが多い。現在多施設共同二重盲検試験が進行中であり、この結果が待たれる。

3. 抗 VEGF モノクローナル抗体

ベバシズマブ(抗 VEGF モノクローナル抗体)は血管新生阻害作用による抗腫瘍効果を有し、本邦では2007年に「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の治療薬として製造販売承認を受けた。ベバシズマブの本症候群患者への使用の報告は計5例でなされておるが有効2例、無効3例であり、その有効性について結論は得られていない。本症候群では VEGF だけでなく複数のサイトカインが上昇しており、VEGF 単独の治療効果を

疑問視する意見もある。ただし VEGF の低下は非常に急速に認められるため、胸・腹水や腎機能障害の進行が亜急性にみられた場合に、救済的に併用する価値はある可能性がある。

患者・家族への説明

- ・本症候群は形質細胞の単クローン性増殖(良性)が本態であり悪性腫瘍ではないものの、高サイトカイン血症により多臓器病変を起こす重篤な疾患であること、生存予後はかつては3年前後であり、改善されているとはいえ、致命的合併症が起こりうることは説明しておく必要がある。
- ・標準的治療法は確立していないが、ポジティブな面として移植療法とサリドマイド療法を軸に徐々に生命予後、機能予後は改善しつつあることも話しておく。特に移植療法における治療関連死のリスク、再発の可能性については十分に説明する。
- ・治療法の選択については確定的なガイドラインはなく、患者・家族にそれぞれの利点とリスクを説明する。
- ・難病情報センターのHPなどに疾患の概要が掲載されていることを知らせる。

膠原病に伴うニューロパチー

neuropathy associated with collagen diseases

古賀道明 山口大学医学部附属病院講師・神経内科

疾患概念

A 病態

血管炎性と神経節障害性の2つに大別でき、前者によるものが多い。つまり、大部分は血管炎に伴う虚血性の末梢神経障害であり、原因疾患として抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎症候群〔顕微鏡的多発血管炎(MPA)、アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)、ウエジェナー肉芽腫症 Wegener granulomatosis (WG)]や結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチが代表的である。一方、神経節障害性(ニューロパチー)は後根神経節