

して、これまでに実施された医師主導治験での状況を確認するために本調査研究を実施した。また、治験を実施する際には実施医療機関内部での関係部門の理解、協力が必要となる。企業治験では関係部門への費用配分がルール化されている場合もあるが、医師主導治験についてそのようなルールはない状況で実施されている医療機関が多いと思われることから、医療機関として医師主導治験に取り組む上での費用配分に関する現状を確認した。更に、今後の医師主導治験をより円滑に運営するための情報を得るため、医師主導治験の運営に関する現状と課題を確認した。

本調査研究は、医師主導治験に関する様々な状況を確認した上で、医師主導治験の更なる推進に関する取り組み及び体制のあり方について検討することを目的とする。

2. 医師主導治験の研究費提供組織

2.1 方法

医薬品及び医療機器の医師主導治験について、治験・臨床研究登録機関に登録されている臨床試験情報及び医療機関又は省庁等の公表情報から医師主導治験を特定し、研究費提供機関及び治験計画届出年の情報を得た。登録情報に治験計画届出年に関する情報がない治験については、治験実施計画書確定日又は被験者登録・組入れ開始(予定)日より治験届出年を推測した。

2.2 結果及び考察

今回の調査では、2004年から2012年に治験計画届書が提出された医師主導治験として、医薬品の医師主導治験70件、医療機器の医師主導治験9件を確認した。

医薬品の医師主導治験の研究費提供機関別の割合をFig. 1に、医療機器の医師主導治験の研究費提供機関別の割合をFig. 2に示す。また、治験計画届出年ごとの結果をそれぞれFig. 3, Fig. 4に示す。

医薬品の医師主導治験の研究費提供機関は、厚労科研究費[治験推進研究事業]が29件で最も多く、他の厚労科研究費の19件と合わせると厚労科研究費全体として48件(約69%)であった。企業が研究費を提供している医師主導治験は3件であったほか、近年では研究費提供機関が多様化している状況を確認した。

医療機器の医師主導治験の研究費提供機関は、厚労科研究費[治験推進研究事業]と文部科学省科学研究費(以下、文科科研費)がいずれも4件(約44%)であった。医薬品に比べて文科科研費の割合が大きく、これは文部科学省の橋渡し研究支援推進プログラム⁴⁾による成果が多いことによるものと思われる。

医師主導治験の治験計画届は、2011～2012年にかけ

て急激な増加を示している。この理由として、これまでの治験活性化計画²⁾や基盤整備によって、医師主導治験の実施体制が整備されてきたことが考えられる。また、この時期に医師主導治験の実施を目的とする公的研究事業が増加したことも挙げられる。

企業からの研究費提供については、企業側もその是非の判断に迷っている状況もあると思われるが、民間からの資金提供が「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」³⁾にも明確に記載されたこと、また、既に提供実績があることが明らかになったことから、今後の医師主導治験の実施形態の一つとして拡大が期待される。「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」³⁾での医師主導治験に対する企業からの資金提供の方策の検討は、「中・長期的な対応」とされ、「臨床研究・治験活性化5か年計画2012アクションプラン」⁵⁾において「平成25年(2013年)度から実施」とされている。既に企業の資金提供による医師主導治験は実施されている状況にあることから、アクションプランの迅速な実行を求

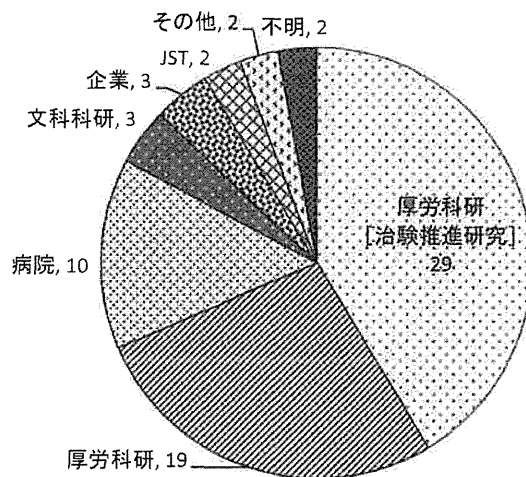


Fig.1 医師主導治験(医薬品)の研究費提供機関

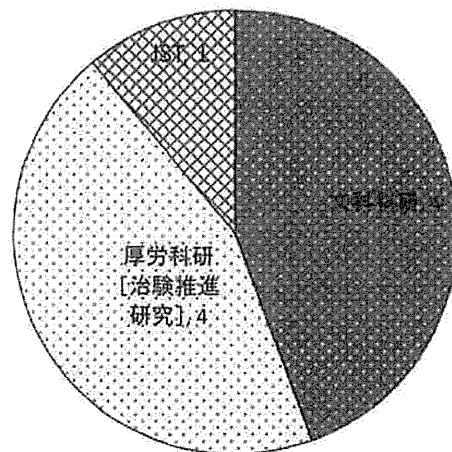


Fig.2 医師主導治験(医療機器)の研究費提供機関

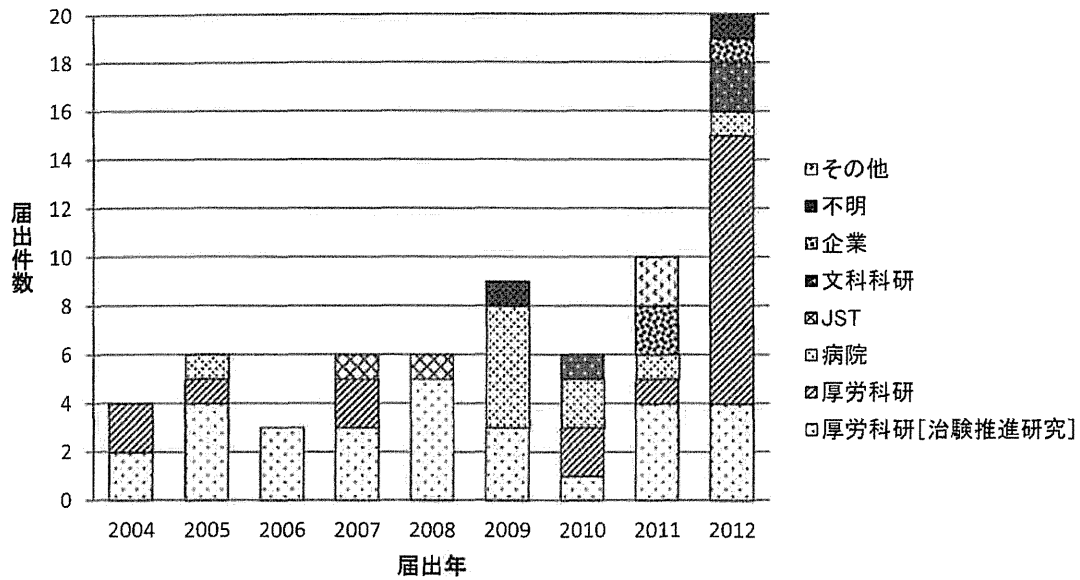


Fig. 3 医師主導治験 (医薬品) の研究費提供機関 (年別)

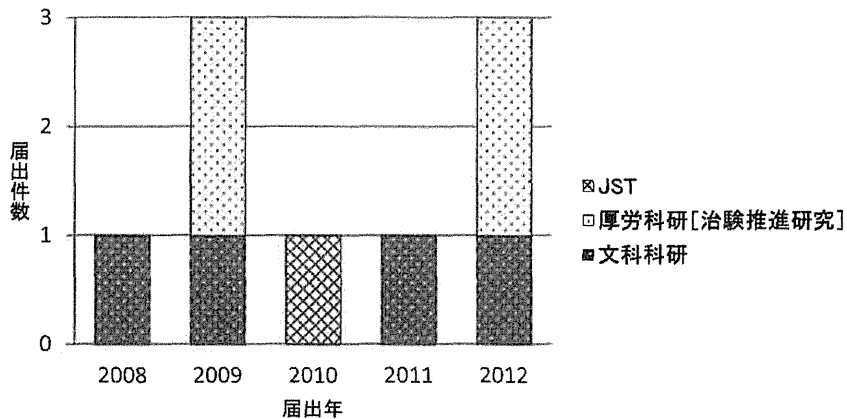


Fig. 4 医師主導治験 (医療機器) の研究費提供機関 (年別)

めたい。一方、企業からの資金提供に完全に移行するわけではないことから、引き続き、公的研究費の枠組みの拡大、継続を期待したい。

なお、今回の調査では、これまでに治験計画届が提出された全ての医師主導治験を確認できたわけではない。これは医師主導治験の開始と治験・臨床研究登録制度の開始との時期の差があること、登録情報での治験届情報欄に情報が記載されていないものがあることによる。医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の情報¹⁾では、平成16～23年(2004～2011年)度の治験計画届出数は64件であり、本調査とは「年度」と「年」での集計での違いはあるが、本調査ではその期間の約80%の医師主導治験を確認しており、今回の結果は一般化可能なものと考えている。

3. 医師主導治験の研究費の院内配分

3.1 方法

3.1.1 治験調整機関経験医療機関

治験調整機関を務めた経験のある12医療機関を任意に選定し、研究費の院内配分について調査した。調査票をTable 1に示す。

3.1.2 同一治験の実施医療機関

同一治験実施計画書で実施する多施設共同治験を任意に選定し、その実施医療機関(5医療機関)の研究費の院内配分について調査した。調査票をTable 2に示す。

3.2 結果及び考察

治験調整機関を経験した医療機関に対する調査結果を

Table 3 医師主導治験の研究費の院内配分（治験調整機関）

①調査対象機関		⑦取り決めがなかった頃の問題点	
項目	結果	項目	件数
医療機関数	12 医療機関	その他 (取り決めは大学への配分のみで、病院への配分がない。たとえ配分されても人件費等に充当することができない。 システム上院内支援部門への配分ができない仕組みになっている。)	2
医療機関属性	国立大学、私立大学、県立大学、ナショナルセンター、国立病院機構		
医師主導治験実施数	中央値 6、最大値 10、最小値 1		
②研究費の院内配分経験		⑧取り決めを作成したか	
項目	件数	項目	件数
ある	12	はい	6
ない	0	いいえ	5
③院内配分された経緯		⑨作成したい理由	
項目	件数	項目	件数
研究者（医師）の意向	9	臨床試験支援部門が支援できるようにするため	4
院内関係部門からの依頼・要請	4	配分額に応じた支援業務内容を考えるため	3
院内配分に関する取り決めのため	2	その他（治験実績として医師主導治験をカウントするため）	1
その他	2		
その他の内訳：・この治験での配分を病院執行部で決めた ・消耗品を配布した			
④研究費の配分先		⑩作成したくない理由	
項目	件数	項目	件数
CRC 部門	10	研究費の金額によるため配分に関する取り決めは作りにくい	3
治験事務局部門	8	研究費の取扱規程により取り決めを作ったとしても運用しにくい	2
治験薬管理部門	7	研究者宛の研究費の場合調整は困難	1
看護部門	2	その他	2
検査部門	2		
放射線部門	1		
病院事務（経理等）部門	1		
その他	3		
その他の内訳：・大学事務部門 ・病理部門 ・治験への協力を依頼した部門		その他の内訳： ・額がわずかであり、治験によっては被験者負担軽減費や保険外併用療養費、旅費等を支払うと配分するほどの金額にはならない。結果的にそれらの実績を捻出した後の余剰での配分となるので、配分の時期は年度末ぎりぎりになる。厚労科研費の場合、用途や期間の制限があり、実際には消耗品のみ購入となるため、また年度末ぎりぎりの配分では、臨床試験支援部門がその機能を十分発揮するための一定の費用にはほど遠い。そのため個別に相談して決める形になり、明確な取り決めを行うことは難しい。 ・医師主導治験だけに特化すべきものと考えていないため	
⑤研究費の院内配分の取り決め			
項目	件数		
ある	2		
ない	10		
⑥取り決め作成の経緯			
項目	件数		
その他	2		
その他の内訳：・大学事務部門の提案・要求 ・病院全体の取り決め			

Table 3に、同一治験（厚労科研費[治験推進研究]による治験）の実施医療機関に対する調査結果を Table 4に示す。また、それぞれの医療機関の医師主導治験の実施に関する費用の院内配分の在り方に関する自由意見を Table 5、Table 6に示す。

研究費の院内配分経験は、多くの医療機関が「経験あり」で、その配分先は「CRC 部門」、「治験事務局部門」、「治験薬管理部門」が多かった。

研究費の院内配分の取り決めがあるのは、治験調整機関を経験した医療機関の2医療機関のみであった。研究費の院内配分の取り決めを作成したい医療機関は多いが、一方で、「研究費の金額によるため配分に関する取り決めは作りにくい」、「研究費の取扱い規程により取り決めを作ったとしても運用しにくい」との意見もあった。

治験調整機関を経験した医療機関での自由意見では、「金額」に関する内容が9件、次いで「配分ルール」8件、「人

Table 4 医師主導治験の研究費の院内配分（同一治験実験医療機関）

①調査対象機関

項目	結果
医療機関数	5 医療機関
医療機関属性	国立大学, 私立大学, 県立大学
医師主導治験実施数	中央値 4, 最大値 4, 最小値 1

②研究費の院内配分

項目	件数
ある	3
ない	2

③院内配分された経緯

項目	件数
院内関係部門からの依頼・要請	3
研究者（医師）の意向	2

④研究費の配分先

項目	件数
CRC 部門	3
治験事務局部門	3
治験薬管理部門	2
その他（病理部門）	2

⑤配分がなかった理由

項目	件数
研究者（医師）の意向	1
その他（研究費は研究者に配分され、CRC の組織に配分されることはない）	1

⑥研究費の院内配分の取り決め

項目	件数
ある	0
ない	5

⑦取り決めを作成したいか

項目	件数
はい	4
いいえ	1

⑧作成したい理由

項目	件数
臨床試験支援部門が支援できるようにするため	4
治験によらず同様の配分が望ましい	1
配分額に応じた支援業務内容を考えるため	1

⑨作成したくない理由

項目	件数
その他（厚労科研の配分基準に準じて配分しているため）	1

Table 5 医師主導治験の実施に関する費用の院内配分の在り方について（治験調整機関）

【金額：9 件】

- ・被験者負担軽減費など必要経費を差し引くと実際に使用可能な金額が少額となり関係部門に配分しようにもその業務に合った金額とはならない。
- ・治験ごとに研究費の支給総額が異なる（あるいは年度ごとに支給額が変動する）ため、企業治験のポイント表のような算出では経費が不足する場合が想定される。

【配分ルールが必要：8 件】

- ・治験を遂行するにあたり重要な役割を果たす部門に十分な配分をする。
- ・院内配分の取り決めを作成し、それに基づき研究費申請の時点から研究分担者として支援部門の代表者などを申請しておく。

【人件費：7 件】

- ・人件費に使いやすいこと。

【研究費の用途：6 件】

- ・院内配分以前の問題になるが、用途や期限の制限を受ける公的資金は現実的では無い。

【支援部門の重要性：4 件】

- ・医師主導治験を実施するにあたり問題となるのは、CRC、事務員などの支援部門のマンパワー。

【制度：4 件】

- ・企業治験では相当な予算や人がいなければ出来ないことを、医師主導治験では必要ない、ということはあるが、現在の体制のうえにいつまでもあぐらをかいている公的制度は破綻しない方がおかしい。

【診療科：3 件】

- ・費用は協力してくれる部署へ配分するような意識付けを調整事務局から参加する各施設の責任医師へ行う必要があると考える。

【院内組織運営：2 件】

- ・独立採算性等組織運営上の問題と治験管理室職員の待遇面の問題がある。

【ARO：2 件】

- ・ARO としての体制強化する動きがあるが、その資金を支援部門に充当されない状況の場合、ARO の運営は極めて困難と思う。

【その他：5 件】

- ・企業主導治験でも各部門への配分規定がないため、医師主導治験単独で配分を考えるというのも施設側としては多少違和感がある。

Table 6 医師主導治験の実施に関する費用の院内配分の在り方について（同一治験実施医療機関）

- ・実施診療科から臨床試験支援センター等に研究費の一部を分配されるという形が望ましい。そのためには分配額の算定基準を決めて院内のコンセンサスを得なければならない。
- ・企業治験と同様の配分として、医師主導においても取り決めを行う。
- ・一定の取り決めが必要である。そのためには、予算の枠組みの中で、事務部門が扱える間接経費のような予算があれば、事務的に配分しやすい。ポイント算出表の作成が必要。

件費」7件、「研究費の使途」6件等であった。

医師主導治験の研究費の院内配分は、公的研究費として実施される医師主導治験が多い現状において、研究費の使途に関する規程もあり、治験を実施する上で実施医療機関内で最も必要な人材であるCRCへの人件費として充当できないことに医療機関として苦慮している状況であった。また、実施医療機関に交付される研究費の額自体も決して高額ではないことや、年度によって研究費が変動する（当初の研究採択時よりも減額されることもある）ことから、安定的かつ利便性の高い費用として考えにくいようであった。また、公的研究費の交付を受ける研究者（医師）が、医学部に所属する立場で研究費を受けた場合、治験を実施する医療機関（病院）側に対して研究費を渡しにくい状況もあるようである。医師主導治験は、医師だけで実施することは困難であり、院内の協力を得ながら確実に実施する上で、院内に何らかの費用の充当ができるよう研究費の取扱いに関する改善が望まれる。

今後、企業からの研究費提供での医師主導治験が行われていくとした場合には、公的研究費とは異なり、使途に関する規程による用途制限は少ないと思われるが、一方で、実施医療機関に交付する金額の調整を適正に行わなければ、公的研究費の場合と同様に配分が容易でないという事態も起こり得る。実施医療機関で必要な研究費の額の設定方法のほか、実施医療機関との契約関係、研究費の交付方法も含め、検討すべき課題は多い。これらの点も、アクションプランの実行時に検討を求めたい。

医療現場でのニーズにより実施される医師主導治験ではあるが、支える関係者の労力には一定の手当てが必要であり、研究費の有効的な活用に向けて、特に公的研究費の場合の使途に関する改善と医療機関内部での配分の改善とが必要である。

4. 治験調整機関の治験運営上の現状と課題

4.1 方法

治験調整機関を務めた経験のある、あるいは現在準備中の医療機関を任意に選定し、医師主導治験の運営上の現状と課題について、治験調整事務局（体制、業務内容、役割）、治験調整医師（治験、GCPへの理解や治験調整医師としての役割）、学内関係部門〔事務担当者（治験運営への理解、高額な委託費への理解等）、院内関係部門（薬剤部、看護部、検査部等）、治験審査委員会（以下、IRB）（医師主導治験であることでの問題点）〕、実施医療機関（医師主導治験への理解、IRB準備等）、有害事象（入手、報告書作成）、治験届（施設情報の入手、作成）、治験薬提供者（役割等）、開発業務受託機関（以下、CRO）（委託先候補の選定方法、選定条件、委託業務内容）、PMDA（事前面談、治験相談の準備及び対応）、治験後半の業務（データマネジメント、統計解析等）を調査した。

4.2 結果及び考察

医師主導治験、特に多施設共同医師主導治験を円滑に実施、運営していくためには、治験調整機関（治験調整事務局）がいかに機能的であるかにかかっている。治験調整機関の治験運営上の現状と課題について意見聴取した主な意見をTable 7に示すとともに、次のとおり総括する。

治験調整事務局の体制としては、治験業務全般及び医薬品開発に関する知識・経験を有する人材が求められる。ただ、すべての業務を一人で担うことは現実的でなく、複数名で業務分担できる体制が望ましいが、これを叶えられる医療機関の方が少数であろう。現実的には、医療機関内部に限らず、外部の人材も活用しながらの運営が考えられる。複数の医師主導治験を運営した医療機関では、人材の育成やノウハウの蓄積が進んでおり、医師主導治験の運営に何ら問題なく取り組める状態に到達していた。

治験調整医師は、その医師主導治験を実施する上での先導的立場になることから、他の実施医療機関も含めた統率力に加えて、治験実施上の規制に関する一定の知識も必要となる。しかし、治験運営は治験調整医師のみでなく、治験調整事務局とともに行うことから、医師と事務局が相互の役割と経験を理解し、補完、連携の取れる体制とすることが求められる。

医療機関内の関係部門では、事務部門について、公的研究費の取扱い、物品購入とは異なる外部への業務委託、複数年度継続する治験を同一体制で実施する必要性等の理解を得ることが困難な現状であった。ただ、複数の医師主導治験を運営し、事務部門の経験も重なるにつれてこれらに関する理解が浸透している医療機関もあり、他施設の事例

Table 7 治験調整機関の治験運営上の現状と課題

<p>(1)治験調整事務局（体制、業務内容、役割）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験全体のコーディネート役である。 ・ 治験調整医師とともに、何でもやる（決める、手を動かす）役割がある。 ・ 役割分担できる医療機関は業務を分担して対応しているが、分担できないところは一人が何でも屋となる。 ・ いわゆる治験実施側の治験事務局とは責務が違う。しかし、医療機関によっては、一人がそれと掛け持ちすることもある。 ・ 院内ですべてできるわけではない場合もある。 <p>(2)治験調整医師（治験、GCP への理解や治験調整医師としての役割）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験調整医師の経験はさまざまである。必ずしも医師主導治験を実施する医師が治験経験豊富なわけではない。 ・ 臨床判断と治験としての判断の乖離が生じることがあったが、この点は、治験としての規定を説明することで理解してもらえた。 <p>(3)学内関係部門</p> <p>①事務担当者（治験運営への理解、高額な委託費への理解等）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験業務の委託は、物品購入とは違い複数年度に渡り継続する体制の一つとなるべきものであるが、最初のうちは理解されなかった。 ・ 繰り返しの説明や複数の治験運営経験により理解は得られる。 ・ 大学病院の場合、「研究者が所属する医学部」と「治験は病院で実施するもの」との考えの壁がある（治験運営と治験実施の違いが理解されない）。 <p>②院内関係部門（薬剤部、看護部、検査部等）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医師主導治験独自の問題は感じない。 ・ 実施医療機関内の対応は、実施医療機関に任せている。 <p>③IRB（医師主導治験であることでの問題点）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ IRB は審査上の問題はない。 ・ 企業治験にはないモニタリング報告書の審議に不慣れな面がある。 ・ 公的研究費での活動の場合、IRB 審議実施も成果の一つとなるため、特に年度末での IRB スケジュールの調整が難しい場合がある。 <p>(4)実施医療機関（医師主導治験への理解、IRB 準備等）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施医療機関については特に問題はない。 ・ 初めて医師主導治験を実施する医療機関には丁寧な説明が必要。 ・ 治験依頼者ではないので、やりすぎないことも重要である。 <p>(5)有害事象（入手、報告書作成）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施医療機関からの情報伝達、報告書作成は特に問題はない。 ・ 治験薬提供者と情報入手の取り決めも必要である。 <p>(6)治験届（施設情報の入手、作成）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施医療機関からの情報入手、治験届の作成は特に問題はない。 ・ 通知改訂が頻繁にあったことへの対応が大変だった。 <p>(7)治験薬提供者（役割等）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 会社、開発テーマによって、治験薬提供者の関与の程度は異なる（治験調整医師側の要求との絡みもある）。 ・ 一方で、（支援を望むのが正しい姿ということではないが、）治験薬提供者の経験によっては、何の支援も望めない場合もある。 <p>(8)CRO（委託先候補の選定方法、選定条件、委託業務内容）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 選定候補となるのは知っている CRO が中心となる。 ・ 公的研究費のため予算ありきとなり、委託業務内容の調整が必要になる場合がある。 ・ 医師主導治験の経験はあった方が望ましい。特に治験調整機関側の経験が少ない場合には。 ・ 単なる業務の委受託ではなく、治験や開発ノウハウの提供を含めたパートナーを期待したい。 ・ 医療機関が今後も継続して医師主導治験を運営するかどうかで調整機能の自立/外注の判断が分かれる。 <p>(9)PMDA（事前面談、治験相談の準備及び対応）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医師主導治験に対する PMDA の姿勢は、好意的で良好な関係である。 ・ 医師が医療現場事情を優先させる場合等での議論では PMDA が理解を示す場合もある。 ・ 相談資料の作成は、自前で作成する場合も、外注する場合もある。 <p>(10)治験後半の業務（データマネジメント、統計解析等）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験終盤業務であるが、これら業務を最初から見据えておくべきである。特に症例報告書の設計について。 ・ 治験調整医師側に経験の少ない部分だけに CRO 依存が高まるが、作成された文書の確認が必要で、対応が難しい部分である。 ・ 症例採否は、医師としての医療上の判断が強まるのが懸念されるが、複数の医師の意見に基づき判断は統一化できる。 ・ 医療機関によっては、データマネジメント、生物統計を院内で対応するような体制整備が進んでいる。 	<p>が締結されなければ業務が開始できないこともあるため、治験準備を開始した段階からの契約締結に向けた迅速な対応が必要である。</p>
---	---

も含めた説明を重ねることが必要である。また、担当者に依存せず、部門としてノウハウの蓄積が可能となる組織構築が望まれる。なお、治験薬提供者あるいは CRO と契約

が締結されなければ業務が開始できないこともあるため、治験準備を開始した段階からの契約締結に向けた迅速な対応が必要である。

実施医療機関については、初めて医師主導治験を実施する医療機関に対しては、特に IRB 審議までの段階での SOP 作成、IRB 資料の構成及びその作成方法について、実施医療機関が企業治験とは異なる役割を担う点(実施医療機関が率先して取り組むということ)も含めて、説明することが必要である。

治験薬提供者は、単に治験薬や情報の提供者というだけでなく、最終的には承認申請者になる場合が多いことから、治験実施計画の内容や治験の進捗に全く無関心で良いということではないと考える。治験結果については、治験実施者(医師)側が評価、判断をすべきであることは言うまでもないが、治験運営上の疑問に対しては、治験薬提供者の開発経験に基づく助言を期待したい。

CRO は、医師主導治験においては、単に業務の委託先というよりは、様々な場面でのパートナーとして共に取り組んでいきたい相手という位置付けである。このため、受身ではなく提案できる関係で共に取り組んでいくことが望ましい。しかしながら、委託費用について、特に公的研究費の場合は、金額設定と支払時期の調整の難しさがあり、また、新年度の研究費が減額される場合も生じることから、安定的な支援が必ずしも行えない可能性があるという問題があり、確実な治験実施に向けて改善が望まれる点である。

PMDA は、医師主導治験を実施する者にとって最も頼りたい機関であり、現に治験計画作成段階での対面助言が活用されている。対面助言では、特に医師主導治験で取り組むことの多い希少疾患への理解も含め、医療現場の実態を踏まえた好意的な相談が行われているようである。

統計解析等の業務は、治験実施の後半段階からの業務であり、まだその段階まで到達した医師主導治験は多くない。医師側にノウハウが少ない業務であることから、前述のとおり、委託先との良い連携を期待したい部分である。最近では、自施設でデータマネジメント、統計解析、総括報告書作成の担当者を有して取り組んでいる医療機関もある。これは厚生労働省等のこれまでの治験活性化計画²⁾による成果の一環であり、可能であれば自施設だけでなく幅広い活動を期待したい。

おわりに

今回、医師主導治験を運営する上で重要となる研究費と治験運営の状況について調査した。

研究費に関しては、公的研究費に限らず、企業資金も含めて提供機関が多様化している状況を確認した。ただし、その研究費の使用方法は、実施医療機関内のニーズとはかけ離れ、「医師主導治験のため」という現場の意欲に支えられている現状があり、研究費の配分・使用方法の改善が

必要と思われる状況であった。

医師主導治験の運営については、初めて運営する場合は院内事務部門、CRO への業務委託内容の調整等、特に初期段階での苦労が多い状況にある。しかしながら、実施することが最大の解決策となり、複数の運営を経験した医療機関では運営上の問題は生じていないことを確認した。

医師主導治験は、医薬品及び医療機器の重要な開発手段である。医師主導治験を実施する上で必要な資金を確実に確保し、また、それを医師主導治験の支援部門に適正に配分できる状況とすることが望まれる。

医師主導治験の標準化・効率化に関する研究⁶⁾あるいは促進に関する研究⁷⁾は以前も実施されており、その中で提示された問題点が解決したのもあれば、今回の調査でも同様に課題とされているものもあった。治験運営上の一般的な課題は、当事者の経験の程度等によって一定の過程は必要であるものの解決可能である。一方で、制度的な課題は、一医療機関だけでは決して解決できない。他治験の事例も含め過去の課題を今後の課題としないためにも数多くの医師主導治験が実施され、また、今後も医師主導治験の運営方法の改善や効率化に関する取り組みが行われ、医師主導治験の推進に向けた発信が続いていくことを期待する。

謝 辞

本研究に際し、アンケート及びインタビューに協力くださった医療機関の方々に感謝いたします。

文 献

- 1) 医薬品医療機器総合機構。治験計画届出、治験中副作用・不具合報告等について。平成 24 年度 GCP 研修会。http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/shinrai/file/h24gcp/chikenkeikaku.pdf
- 2) 厚生労働省。「治験活性化計画」。「治験」ホームページ。http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/02.html
- 3) 文部科学省・厚生労働省。「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012」, 平成 24 年 3 月 30 日。http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/120403_3.pdf
- 4) 文部科学省。「橋渡し研究支援推進プログラム」。http://www.tr.mext.go.jp/first/
- 5) 文部科学省・厚生労働省。「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012 アクションプラン」, 平成 24 年 10 月 25 日。http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/121025_3.pdf
- 6) 笠井宏委。医師主導治験における治験調整事務局の標準化・効率化に関する研究。http://www.jmacct.med.or.jp/project_d2011/index.html
- 7) 伊藤達也。厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業 新規医薬品・医療機器開発の医師主導治験を促進するためのレギュラトリーサイエンスに関する研究。平成 22～23 年度 総合研究報告書。

NEW DEVELOPMENTS FROM ASIA

POEMS syndrome and interleukin-12: Missing piece in the pathogenesis of peripheral nerve demyelination

Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes (POEMS) syndrome is a rare cause of demyelinating polyneuropathy with multi-organ involvement. POEMS syndrome is considered as a new and important example illustrating the remote effect of a malignancy on neural and non-neural tissues as a result of abnormally overproduced cytokines.¹ In POEMS syndrome, overproduction of vascular endothelial growth factor (VEGF) is likely to be responsible for many of the characteristic symptoms, and serum VEGF level is an established biomarker of the diagnosis and disease activity.

However, there is still a major unclarified issue surrounding the pathogenesis of peripheral nerve demyelination; it has been shown that elevated VEGF alone does not cause demyelinating polyneuropathy, because pathological examination showed no nerve demyelination in the VEGF overexpression mouse model.² In addition, it is still controversial as to whether anti-VEGF monoclonal antibody is an effective treatment for POEMS syndrome. Therefore, we hypothesized that other serum cytokines would also contribute to the pathophysiology of the disease.

In a recent study,³ we systematically investigated 27 serum cytokine levels in patients with POEMS syndrome, and also assessed their changes after treatment with a multiplex suspension array system. The study showed that the interleukin (IL)-12, as well as VEGF, was significantly increased in all patients before treatment or at the time of relapse. Other 10 pro-inflammatory cytokines, such as IL-6, were also significantly increased in the patient group compared with the normal controls, but in some patients the serum levels of such cytokines remained within the normal ranges. After treatment, only the IL-12 and VEGF levels significantly decreased with clinical improvements. Furthermore, it was also shown that the degrees of the decrements of serum IL-12, as well as VEGF, were associated with the clinical responses in individual patients.

To date, the pathological roles of IL-12 in autoimmune demyelinating polyneuropathy have been reported both experimentally and clinically. Experi-

mentally, IL-12 can directly cause prominent demyelination in rat peripheral nerves.⁴ Clinically, a mild and transient increase of serum IL-12 levels was reported in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy.⁵ Based on those circumstances, we considered that the sustained increase in serum IL-12 might contribute to the pathogenesis of demyelination in this syndrome. We hypothesize that in the pathogenesis of demyelination in POEMS syndrome, abnormally high serum levels of both VEGF and IL-12 would be necessary; VEGF could disrupt the blood–nerve barrier, and then this would allow IL-12 to access the nerve parenchyma, resulting in demyelination (Fig. 1). Therefore, we believe that IL-12 is an important candidate for molecular targets in future treatment of POEMS syndrome. Furthermore, the results of the present study suggested the importance of increased IL-12 level, systemically or locally, in the pathophysiology of other demyelinating polyneuropathies. Further studies will be warranted to examine the contribution of increased IL-12 to other autoimmune demyelinating polyneuropathies. We believe that the present study could finally give us an important “missing piece” in the pathophysiology of POEMS syndrome.

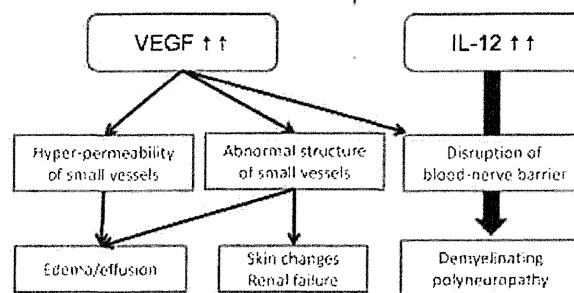


Figure 1 Possible pathophysiological hypothesis of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes syndrome. IL-12, interleukin-12; VEGF, vascular endothelial growth factor.

References

1. Dyck PJ, Engelstad J, Dispenzieri A. Vascular endothelial growth factor and POEMS. *Neurology*. 2006; **66**: 10–12.
2. Arimura K, Hashiguchi T, Watanabe O. Crow-Fukase syndrome and VEGF. *Brain Nerve*. 2008; **60**: 611–9.
3. Kanai K, Sawai S, Sogawa K, Mori M, Misawa S, Shibuya K, et al. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology*. 2012; **79**: 575–82.
4. Pelidou SH, Deretzi G, Zou LP, Quiding C, Zhu J. Inflammation and severe demyelination in the peripheral nervous system induced by the intraneural injection of recombinant mouse interleukin-12. *Scand J Immunol*. 1999; **50**: 39–44.
5. Deng H, Yang X, Jin T, Wu J, Hu LS, Chang M, et al. The role of IL-12 and TNF-alpha in AIDP and AMAN. *Eur J Neurol*. 2008; **15**: 1100–5.

Kazuaki Kanai¹, Setsu Sawai² and Satoshi Kuwabara²
¹Department of Neurology, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan, ²Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

REVIEW ARTICLE

Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (Crow–Fukase) syndrome: Diagnostic criteria and treatment perspectives

Sonoko Misawa and Satoshi Kuwabara

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

Keywords

autologous stem cell transplantation; diagnostic criteria; immunomodulatory drugs; plasma cell dyscrasia; polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes syndrome

Correspondence

Sonoko Misawa MD, PhD, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba, 260-8670, Japan.
Tel: +81-43-222-7171 Ext. 5414
Fax: +81-43-226-2160
Email: sonoko.m@mb.infoweb.ne.jp

Received: 10 June 2013; revised: 15 July 2013; accepted: 16 July 2013.

Abstract

Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (POEMS; Crow–Fukase) syndrome is a devastating disorder related to plasma cell dyscrasia, characterized by polyneuropathy, organomegaly, edema/effusion, M-protein and skin changes. Novel therapeutic approaches can substantially improve the prognosis. Diagnosis of POEMS syndrome is often challenging because of a combination of clinical presentations. To facilitate precise and early diagnosis, a comprehensive systemic survey is essential, and we propose that current diagnostic criteria should be modified. The current first-line therapy is high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation, whereas patients who are not eligible for transplantation because of older age or poor general condition, are treated with immunomodulatory drugs, such as thalidomide or lenalidomide. The prognosis of POEMS syndrome has been substantially improved by these novel interventions. However, how to treat very young patients and those with a relapse after autologous stem cell transplantation is controversial. Until the 2000s, therapeutic approaches initially aimed at lifesaving (or short-term improvement), but recent treatment advances could achieve long-term remission of the disease. A treatment algorithm should be decided from the viewpoint of disease control over a decade. Elucidation of the natural history of the disease and well-conducted randomized control studies are fundamental to establish a proper therapeutic guideline. The present review focuses on recent advances in the diagnosis and treatment of POEMS syndrome, and discusses future perspectives of therapeutic strategies. (Clin. Exp. Neuroimmunol. doi: 10.1111/cen3.12052, August 2013)

Introduction

Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (POEMS) syndrome, also called Crow–Fukase syndrome, is a rare systemic disease associated with plasma cell dyscrasia.^{1,2} The pathophysiology of POEMS syndrome still remains unclear, but overproduction of vascular endothelial growth factor (VEGF) presumably plays a pivotal role in the pathogenesis.^{3,4} Other pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and interleukin-12, are also upregulated,⁵ and the resulting cytokine storm is likely to

be responsible for the peculiar combination of the symptoms.

POEMS syndrome is a potentially fatal disorder, unless treated appropriately.^{2,6} Furthermore, polyneuropathy becomes progressively worse and patients often develop disabling muscle weakness leading to tetraplegia.⁷ The mean age of onset is earlier than that of multiple myeloma,^{2,8–10} resulting in a social loss. Application of treatment for multiple myeloma, such as alkylator-based chemotherapy or immunomodulatory drugs (iMiDs), has substantially improved the prognosis of POEMS syndrome.¹¹ However, a number of new issues

have appeared in association with prolongation of patients' survival: relapses after high-dose chemotherapy (HDT) with autologous stem cell transplantation (ASCT), indication of transplantation for patients with mild symptoms and priority of therapeutic options for younger patients. The therapeutic goal is now changing from lifesaving in the short-term to efficient management of the disease over a decade. In addition, advanced cases, especially with massive pleural effusion/ascites, frequently cannot be salvaged, even if intensive therapy is applied. At present, earlier diagnosis can be the only way to treat such cases successfully.

POEMS syndrome has been considered more common in Japan. However, recent large series reported from Western and Asian countries^{8-10,12} have shown that the true prevalence is higher than previously thought, and there could be many undiagnosed patients. For further improvement of the prognosis of POEMS, not only the development of a novel therapeutic approach, but also early diagnosis, is essential. Therefore, the present review focuses on recent advances in diagnosis and treatment of POEMS syndrome, and discusses future perspectives of therapeutic strategies.

Diagnosis of POEMS syndrome

Epidemiology and natural history

POEMS syndrome is a rare disease, and a national survey carried out in Japan showed that the prevalence is estimated to be 0.3 per 100 000 (Arimura et al., 2007). The average age of onset is 40–50 years, and men are more preferentially affected.^{2,8-10} Because the first large series was reported from Japan,² the syndrome has been considered more common in Japan. However, after a recent report from the Mayo Clinic in 2003 that detailed the disease profiles and prognosis,⁸ and following a number of reports of successful novel treatment approach,¹⁴⁻¹⁶ POEMS syndrome has been more widely recognized, and subsequent large studies have been reported from China^{9,10} and India.¹² These studies show that POEMS syndrome is probably distributed worldwide.

In addition to the rarity of the disease, the peculiar combination of manifold symptoms causes difficulty in diagnosis. Nasu et al.¹⁷ reported that 60% of the POEMS patients with neuropathy onset were initially diagnosed with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). It is likely to be more difficult to diagnose patients with initial symptoms other than neuropathy, such as pleural

effusion, endocrinopathy, renal dysfunction or skin changes.

The natural history of POEMS syndrome is not sufficiently understood. An initial large series including 102 Japanese patients in the 1980s showed that patients, who were mostly treated with corticosteroids without chemotherapy, died with a mean survival time of 33 months.² In another retrospective large case series of 99 patients, more intensive treatments with alkylator-based chemotherapy were provided, and the overall median survival was 165 months. POEMS syndrome probably consists of heterogeneous groups characterized by rapidly progressive disease or very chronic indolent illness. At present, there are no clinical and laboratory findings to predict the disease course. However, considering the fact that 73% of POEMS patients could not walk independently within the median period of 9.5 months from the onset (range 0.5–51 months),⁷ the majority of patients could experience rapid progression of the disease. Therapeutic interventions should be initiated as early as possible after a diagnosis.

Practical diagnostic procedure

The diagnosis of POEMS syndrome is established by a combination of clinical and laboratory features. It is frequently challenging to make a diagnosis of POEMS, because there are many different clinical presentations. The diagnosis can be easily missed, if the possibility of POEMS syndrome is not considered. It is important to consider POEMS syndrome as a differential diagnosis, when a patient presents with cryptogenic pleural effusion, ascites or pulmonary hypertension. Diagnostic criteria contribute to making a diagnosis with certainty.¹¹

Diagnostic criteria

Current diagnostic criteria are shown in Table 1.¹¹ They consist of major and minor criteria. Because the symptoms of POEMS are manifold, every clinical and laboratory abnormality should be checked based on the criteria to secure a positive diagnosis. However, there are several issues that should be addressed in these criteria.

The first issue is whether “monoclonal plasma cell proliferative disease” and “peripheral neuropathy” are defined as mandatory criteria. Patients in the very early phase of the disease could lack M-protein even by the use of the immunofixation method, and

Table 1 Criteria for the diagnosis of POEMS syndrome**Current criteria** (Kuwabara et al., CDSR 2012)**Major criteria**

- Polyneuropathy (mandatory)
- Monoclonal plasma cell proliferative disorder (mandatory)*
- Elevation of serum or plasma VEGF levels
- Sclerotic bone lesions
- Castleman disease**

Minor criteria

- Organomegaly (hepatosplenomegaly or lymphadenopathy)
- Edema (edema, pleural effusion, or ascites)
- Endocrinopathy (adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, or pancreatic)***
- Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, plethora, cyanosis, hemangiomas, or white nails)
- Papilledema
- Thrombocytosis and/or polycythemia

Modified criteria**Major criteria**

- Polyneuropathy
- Monoclonal plasma cell proliferative disorder*
- Elevation of serum or plasma VEGF levels

Minor criteria

- Sclerotic bone lesions
- Castleman disease**
- Organomegaly (hepatosplenomegaly or lymphadenopathy)
- Edema (edema, pleural effusion, or ascites)
- Endocrinopathy (adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, or pancreatic)***
- Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, plethora, cyanosis, hemangiomas, or white nails)
- Papilledema
- Thrombocytosis and/or polycythemia

Definite polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (POEMS) syndrome: three major criteria and at least one minor criterion. Probable POEMS syndrome: two major criteria, with at least one minor criterion.

*Defined by M-protein, or monoclonal plasma cell proliferation in bone marrow biopsy or biopsy of a plasmacytoma or sclerotic lesion.

**There is a Castleman disease variant of POEMS syndrome that occurs without evidence of a clonal plasma cell disorder that is not accounted for in this list. This entity should be considered separately.

***Because of the high prevalence of diabetes mellitus and thyroid abnormalities, this diagnosis alone is not sufficient to meet this minor criterion.

VEGF, vascular endothelial growth factor.

histological demonstration of plasmacytoma is sometimes difficult when sclerotic bone lesions or tumors are present deeply. There are actually patients who show typical POEMS features except for demonstration of monoclonal plasma cell proliferative disease.² Although plasma cell dyscrasia would play an essential role in the pathophysiology of POEMS syndrome, it seems to be helpful for earlier diagnosis that monoclonal plasma cell proliferation is not regarded as a mandatory criterion. Evaluation of

serum free-light chain ratio might be useful to detect monoclonal plasma cell proliferation in the future. Also, regarding “polyneuropathy”, there is a subgroup of patients who do not show apparent evidence of peripheral neuropathy. Actually, there are some previous reports showing atypical POEMS patients who lacked evident polyneuropathy.¹⁸ Earlier diagnosis can be attained if both “monoclonal plasma cell proliferative disease” and “polyneuropathy” are not defined as mandatory criteria.

The second problem is whether Castleman disease or bone sclerotic lesions should be one of the major criteria. The relationship between POEMS syndrome and Castleman disease is still obscure. However, because POEMS syndrome associated with Castleman disease is different from typical POEMS syndrome from the point of view of neuropathy severity, frequency of clonal plasma cell disorder and cytokine profiles,¹⁹ it seems to be inconsistent to regard Castleman disease as a major finding to diagnose “typical” POEMS syndrome. In contrast, osteosclerotic lesions are a characteristic feature of POEMS syndrome. However, histopathology of osteosclerosis usually shows diffuse infiltration of light chain restricted plasma cells,¹⁹ and therefore sclerotic bone lesions are almost equivalent to plasma cell proliferative disease. It might be practical to recognize only “plasma cell proliferative disease” as one of the major criteria, and to define “sclerotic bone lesions” as one of the minor criteria. From the aforementioned practical point, we suggest modified diagnostic criteria (Table 1). Further investigation and discussion is necessary to establish appropriate diagnostic criteria with high sensitivity and specificity.

Diagnostic procedure

The diagnosis of advanced cases is not difficult, because patients already develop multiple distinctive symptoms. However, it is challenging to diagnose patients during the early stage. For precise diagnosis, it is essential to systematically examine each symptom and laboratory finding. Table 2 summarizes practical checklist of clinical and laboratory findings to diagnose POEMS syndrome.

Polyneuropathy is one of the major symptoms of POEMS syndrome. Neurological signs, such as paresthesia or weakness, are always distal dominant and symmetric.¹⁷ Diffuse demyelinating neuropathy and axonal loss predominant in the legs are usually shown by nerve conduction studies. Electrodiagnostic evaluation should be carried out in all patients suspected of suffering from POEMS syndrome.

Table 2 Check list of systemic survey to diagnose and evaluate polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes syndrome

Physical findings
Polyneuropathy (usually symmetric and distal predominant; sometimes painful)
Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, plethora, cyanosis, hemangiomas, or white nails)
Gynecomastia
Lymph node swelling (neck, axilla, or groin)
Edema (usually legs)
History of menstrual and sexual function
Laboratory testing
Blood tests
Blood count (thrombocytosis or polycythemia)
Serum protein electrophoresis and immunofixation (IgG or IgA λ in most cases)
Endocrine studies (luteinizing hormone, follicular stimulating hormone, estradiol, testosterone, thyroid stimulating hormone, free T4 and T3, fasting glucose, insulin, adrenocorticotropic hormone, and cortisol are useful for screening)
Vascular endothelial growth factor (serum or plasma)
Bone marrow aspiration/biopsy
Nerve conduction study (diffuse conduction slowing and axonal loss predominant in the leg)
CT-scan (chest, abdomen, and pelvis to evaluate lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, pleural effusion, or ascites.
Bone-window is useful to detect small bone sclerotic lesion.)
Skeletal radiographs/PET-CT
Ophthalmoscopy
Respiratory function test
Cardio echogram

CT, computed tomography; IgA, immunoglobulin A; IgG, immunoglobulin G; PET, positron emission tomography.

POEMS syndrome is frequently misdiagnosed as CIDP.¹⁷ Typical CIDP patients complain of neuropathic pain less frequently than POEMS patients. In addition, patients with typical CIDP usually develop both proximal and distal weakness, and distal dominant demyelination shown by nerve conduction study.¹⁷ Terminal latency index in the median nerve is known as a useful nerve conduction parameter to distinguish POEMS syndrome from CIDP.^{20,21} Careful evaluation can differentiate between POEMS syndrome and CIDP.

Monoclonal plasma cell proliferative disease is confirmed by the presence of M-protein (especially lambda light chain), or histopathology of biopsied osteosclerotic bone lesions or plasma cell dyscrasia. Because the size of M-protein is usually very small, the immunofixation method, more sensitive than electrophoresis, should be carried out.²³

Serum or plasma VEGF levels markedly elevate and correlate with disease activity in POEMS

syndrome.^{3,15,23} Serum VEGF levels increase 10- to 50-fold higher than plasma levels, which is attributed to activation of platelets. There is a controversy over which is better for diagnosis or as an indicator of disease activity, serum or plasma levels.^{22,24} Plasma is preferred, because it is less affected by the procedure of collecting or processing samples and VEGF from platelets. Conversely, serum samples can reflect VEGF both from the serum and platelet compartments. The origin of VEGF in POEMS syndrome is still unclear and platelets could be a candidate, considering extremely high levels of VEGF in patients during the active phase of the disease. The pathophysiology of VEGF overproduction in POEMS syndrome is one of the critical issues to be addressed in the future.

Bone lesions are common features of POEMS syndrome.^{2,4,8,10} Although densely sclerotic lesions are typical, osteolytic lesions with sclerotic rim or sclerotic/lytic mixed lesions can be present.^{2,8,25} The systemic bone survey using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (CT) or bone scan is suitable to screen the whole body, but it could miss small lesions. The windows of bone level on CT scan are informative and practical to detect small lesions in the vertebrae, ribs or pelvis.²⁵ However, it is important to note that benign bone islands, fibrous dysplasia, or aneurysmal bone cysts can be confused with bone sclerosis.

Castleman disease is a rare lymphoproliferative disease. Clinical presentation ranges from asymptomatic localized lymph node swelling to multicentric Castleman disease with systemic general constitutional symptoms, such as fever and malaise. Castleman disease or Castleman-like histopathology is complicated by 11–30% of POEMS syndrome.^{1,2,4,8,10} Lymph node biopsies show either hyaline vascular type or plasma cell type. The prognosis of POEMS patients with Castleman disease might be inferior to those without.^{10,22} In contrast, a previous study reported that the existence of sclerotic bone lesions could be a positive prognostic factor of POEMS syndrome associated with Castleman disease.²⁶

A previous report focusing on endocrinopathy in POEMS syndrome showed that 84% of the patients had recognized endocrinopathy.²⁷ The frequent endocrine abnormalities are, in decreasing order, hypogonadism, hypothyroidism, glucose intolerance and adrenal insufficiency.²⁷

Skin changes consist of hyperpigmentation, hypertrichosis, plethora, cyanosis, hemangiomas or white nails, all of which are easy to assess and

characteristic. Other features of POEMS syndrome include pulmonary hypertension, restrictive lung disease, respiratory muscle weakness,²⁸ renal dysfunction¹⁰ or cardiomyopathy.²⁹ They are not used as diagnostic criteria. However, pulmonary, cardiac and renal involvement should be evaluated, because they substantially affect treatment course and prognosis.

Therapeutic strategy of POEMS syndrome

Overview

There is no randomized controlled study on treatment for POEMS syndrome, because of the rarity of the disease. Therefore, the literature on treatment mostly consists of retrospective case series or case reports.¹¹

The prognosis of POEMS was miserable in the 1980s, when corticosteroids were the major treatments. Nakanishi et al. reported that 38 of 58 patients, who were mainly treated with steroids, died with a mean survival period of 33 months. Another study also from Japan showed that five of the six patients treated with corticosteroids died 9–6 months from the onset (mean 28 months).⁶ In the 1990s, therapeutic interventions for POEMS syndrome started to target plasma cell dyscrasia. New therapeutic interventions have been applied from those for other plasma cell disorders, such as multiple myeloma or AL-amyloidosis, and alkylator- or radiation to bony sclerotic bone lesion was used. A retrospective study from the USA reported that overall median survival was 165 months; 65 out of 99 patients were treated with irradiation to a local osteosclerotic bone lesion, and 48 with melpharan and predonisone.⁸ However, the mean survival of patients with edema, effusion or ascites, and of patients with fingernail clubbing was 79 months or 31 months, respectively.⁸ In addition, a report from Italy showed that six of 11 patients, who were treated with corticosteroids, alkylators and/or plasma exchange, died 3–23 months after treatment.³⁰ These findings suggest that the prognosis of typical POEMS cases is not satisfactory, even if irradiation or low-dose chemotherapy with alkylating agents was administered.

In 2001, the first case report of successful HDT with ASCT was reported.³¹ Subsequently, a number of case series showed dramatic clinical and hematological improvement.^{14,15} The most striking effect of transplantation is marked amelioration of neuropathy in bed-bound tetraplegic patients,³² which cannot be attained by other therapies. However,

there are a substantial number of patients who cannot undergo transplantation because of older age, extreme extravascular overload, renal dysfunction or cardiac insufficiency resulting from advanced disease.

IMiDs are the next candidates to treat patients at high risk for transplantation. Several case series or case reports showed the substantial effect of thalidomide^{16,33,34} or lenalidomide^{35–37} for POEMS syndrome. Whereas thalidomide can strongly inhibit VEGF production, lenalidomide can efficiently suppress tumor progression.³⁸ In contrast, as adverse effects, thalidomide could induce toxic neuropathy,³⁹ and lenalidomide could cause secondary cancer^{40,41} or affect CD34-positive cell yield.⁴² Either drug should be selected depending on patients' age, status, complications, disease stage or long-term management plan.

Bortezomib, a proteasome inhibitor, might also be effective for POEMS syndrome.^{43,44} However, neurotoxicity of bortezomib is much higher than that of thalidomide. Patients' eligibility for bortezomib treatment should be estimated carefully, and expected benefits should be balanced against the potential risk of neurotoxicity. The second generation of proteasome inhibitor, carfilzomib, might be a future treatment option, because of its lower risk of neurotoxicity.⁴⁵ Anti-VEGF antibody (bevacizumab), which was approved as a molecular target drug for colorectal cancers, was initially thought to be an attractive therapeutic option based on the assumption that VEGF plays a central role of POEMS syndrome. However, the efficacy of bevacizumab is now indoubt.⁴⁶ In advanced cases, multiple cytokines are upregulated,⁵ and single inhibition of VEGF might not be sufficient to improve the disease.

Current status of treatment for POEMS syndrome

The prognosis of POEMS syndrome substantially improved after the introduction of new therapeutic options. The therapeutic algorithm at present is that HDT with ASCT is the first-line therapy, and patients, who are not suitable for transplantation because of older age (over 65 years) or poor general condition, are treated with thalidomide or lenalidomide with dexamethasone (Fig. 1). Radiation therapy is useful for patients with limited numbers of bone lesions.⁴⁷ However, small bone lesions can be missed, even if careful systemic survey is carried out. Biopsy of the iliac crest²² or bone windows of CT scan²⁵ can help to detect disseminated plasma cell dyscrasia. Patients with POEMS syndrome initially

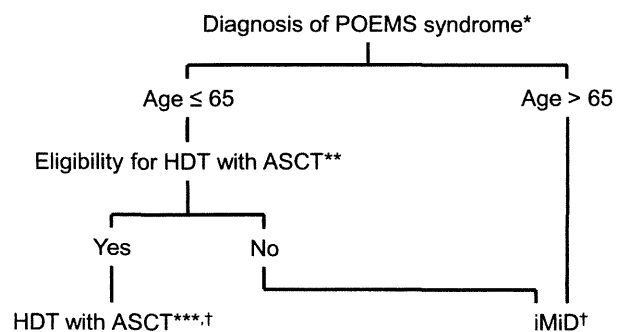


Figure 1 The current therapeutic algorithm of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (POEMS) syndrome. High-dose chemotherapy (HDT) with autologous stem cell transplantation (ASCT), high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Radiation therapy is also useful for patients with bone lesions ≤ 3 .⁴⁷ **Massive pleural effusion or ascites, active infection or renal failure is contraindication of HDT with ASCT. ***Induction therapy with immunomodulatory drugs (iMiDs) or proteasome inhibitor might be applicable. †Thalidomide or lenalidomide can be chosen depending on patients' age, status, complications, disease stage or long-term management plan.

respond to corticosteroids, but the response is not maintained.

In contrast, long-term outcomes of new treatment options and the recent increasing numbers of new agents raise a number of new clinical questions. The first is whether all young patients aged less than 66 years should immediately undergo transplantation, if their condition is eligible for HDT with ASCT. A previous report of the long-term outcome of transplantation showed a substantial rate of recurrence: progression-free survival at 5 years was 75%.²³ Considering transplantation-related death, engraftment syndrome or recurrence, transplantation might not be appropriate for patients with only mild symptoms. High-dose chemotherapy is the sole intervention to improve advanced polyneuropathy at present, and should be positively carried out in patients with moderate to severe muscle weakness as a result of polyneuropathy. However, the time to transplantation from diagnosis does not correlate with progression after transplantation.²³ From the point of view of the long-term management of patients, especially those aged in their 20s or 30s, HDT with ASCT in the early phase of the disease might deprive patients a later chance for transplantation. As for mild cases, HDT with ASCT might be kept as the sheet anchor until later progression of the disease. In such situation, iMiD or proteasome inhibitor can be the first-line therapy, and thalidomide seems to be preferable from the regards of effects on stem-cell collection or neurotoxicity.

The second issue is prevention of disease progression after transplantation. Induction or maintenance therapy using iMiD or proteasome inhibitor is commonly used in multiple myeloma.^{48,49} In addition, the possibility of poor stem cell mobilization in POEMS syndrome was pointed out.⁵⁰ Induction therapy might contribute to both long-term remission and stem cell mobilization. Plerixafor, an antagonist of CXCR4, could also be useful for poor mobilizers.⁵¹

Future perspectives and conclusions

In the near future, there will be increasing numbers of therapeutic choices for multiple myeloma, such as the next generation of iMiD or proteasome inhibitor, signal transduction inhibitors and molecular target drug, and they would be applied to POEMS syndrome. Clinicians should efficiently choose an appropriate agent from multiple options, and therapeutic algorithms must progress. However, the natural history of POEMS syndrome is still not clear; whereas there are substantial numbers of patients who show acute disease progression, some patients develop the disease very slowly. To elucidate the natural history is crucial to decide priority of treatment options, especially for younger patients. In addition, there is no randomized control trial for POEMS syndrome. To establish an evidence-based therapeutic guideline, well-designed prospective studies are essential. The treatment goal has already shifted from short-term survival to long-term management of the disease. The scientific approach should be continuously challenged, regardless of the rarity of the disease. Conversely, there are considerable numbers of patients who are undiagnosed until an advanced stage. For further prognosis improvement, not only development of novel therapeutic approaches, but also earlier diagnosis, is particularly important.

Disclosure

The authors report no disclosures.

References

1. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1980; **59**: 311–22.

2. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, Satoyoshi E, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology*. 1984; **34**: 712–20.
3. Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet*. 1996; **347**: 702.
4. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. *Am J Med*. 1994; **97**: 543–53.
5. Kanai K, Sawai S, Sogawa K, Mori M, Misawa S, Shibuya K, et al. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology*. 2012; **79**: 575–82.
6. Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y, Kamitsukasa I. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; **63**: 385–7.
7. Iose S, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu S, et al. POEMS syndrome with Guillan-Barre syndrome-like acute onset: a case report and review of neurological progression in 30 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; **82**: 678–80.
8. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003; **101**: 2496–506.
9. Zhang B, Song X, Liang B, Hou Q, Pu S, Ying JR, et al. The clinical study of POEMS syndrome in China. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010; **31**: 229–37.
10. Li J, Zhou DB, Huang Z, Jiao L, Duan MH, Zhang W, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol*. 2011; **90**: 819–26.
11. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; **6**: CD006828.
12. Kulkarni GB, Mahadevan A, Taly AB, Yasha TC, Seshagiri KS, Nalini A, et al. Clinicopathological profile of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes (POEMS) syndrome. *J Clin Neurosci: Official J Neurosurg Soc Australasia*. 2011; **18**: 356–60.
13. Arimura K, Hashiguchi T. Crow-Fukase syndrome: clinical features, pathogenesis and treatment in Japan. In: *Current Topics in Neuroimmunology*. (Edited by Yamamura T, Kira J, Tabira T). Bologna, Italy: Medimond, 2007: 241–5.
14. Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, Lacy MQ, Colon-Otero G, Tefferi A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood*. 2004; **104**: 3400–7.
15. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Kikkawa Y, Nishimura M, Nakaseko C, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology*. 2006; **66**: 105–7.
16. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Sawai S, Hattori T, Nishimura M, et al. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; **79**: 1255–7.
17. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Kanai K, Fujimaki Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; **83**: 476–9.
18. Morizane R, Sasamura H, Minakuchi H, Takae Y, Kikuchi H, Yoshiya N, et al. A case of atypical POEMS syndrome without polyneuropathy. *Eur J Haematol*. 2008; **80**: 452–5.
19. Li J, Zhou DB. New advances in the diagnosis and treatment of POEMS syndrome. *Br J Haematol*. 2013; **161**: 303–15.
20. Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, Kanai K, Hattori T. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. *Muscle Nerve*. 2002; **26**: 189–93.
21. Mauermann ML, Sorenson EJ, Dispenzieri A, Mandrekar J, Suarez GA, Dyck PJ, et al. Uniform demyelination and more severe axonal loss distinguish POEMS syndrome from CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; **83**: 480–6.
22. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012; **87**: 804–14.
23. D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, Mauermann M, Lacy MQ, Gertz MA, et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood*. 2011; **118**: 4663–5.
24. Tokashiki T, Hashiguchi T, Arimura K, Eiraku N, Maruyama I, Osame M. Predictive value of serial platelet count and VEGF determination for the management of DIC in the Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Intern Med*. 2003; **42**: 1240–3.
25. Shibuya K, Misawa S, Horikoshi T, Kanai K, Iose S, Nasu S, et al. Detection of bone lesions by CT in POEMS syndrome. *Intern Med*. 2011; **50**: 1393–6.
26. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, Geyer SM, Allred J, Camoriano JK, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol*. 2012; **87**: 997–1002.
27. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A, Basu A, Montori VM, Brennan MD. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2007; **82**: 836–42.
28. Allam JS, Kennedy CC, Aksamit TR, Dispenzieri A. Pulmonary manifestations in patients with POEMS syndrome: a retrospective review of 137 patients. *Chest*. 2008; **133**: 969–74.
29. Inoue D, Kato A, Tabata S, Kitai T, Takiuchi Y, Kimura T, et al. Successful treatment of POEMS syndrome complicated by severe congestive heart failure with thalidomide. *Intern Med*. 2010; **49**: 461–6.

30. Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, Pareyson D, Briani C, Del Bo R, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain*. 2005; **128**: 1911–20.
31. Hogan WJ, Lacy MQ, Wiseman GA, Fealey RD, Dispenzieri A, Gertz MA. Successful treatment of POEMS syndrome with autologous hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001; **28**: 305–9.
32. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Suzuki Y, Kikkawa Y, Sawai S, et al. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology*. 2008; **71**: 1691–5.
33. Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J, Wirta O. Thalidomide in POEMS syndrome: case report. *Am J Hematol*. 2004; **76**: 66–8.
34. Kim SY, Lee SA, Ryoo HM, Lee KH, Hyun MS, Bae SH. Thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol*. 2006; **85**: 545–6.
35. Dispenzieri A, Klein CJ, Mauermann ML. Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome. *Blood*. 2007; **110**: 1075–6.
36. Tomás JF, Giraldo P, Lecumberri R, Nistal S. POEMS syndrome with severe neurological damage clinically recovered with lenalidomide. *Haematologica*. 2012; **97**: 320–2.
37. Royer B, Merlusca L, Abraham J, Musset L, Haroche J, Choquet S, et al. Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome: a retrospective study of 20 patients. *Am J Hematol*. 2013; **88**: 207–12.
38. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, Harrison S, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia*. 2010; **24**: 22–32.
39. Mileskin L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, Prince HM. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol*. 2006; **24**: 4507–14.
40. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012; **366**: 1782–91.
41. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012; **366**: 1770–81.
42. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2007; **21**: 2035–42.
43. Sobas MA, Alonso Vence N, Diaz Arias J, Bendaña Lopez A, Fraga Rodriguez M, Bello Lopez JL. Efficacy of bortezomib in refractory form of multicentric Castlemans disease associated to poems syndrome (MCD-POEMS variant). *Ann Hematol*. 2010; **89**: 217–9.
44. Ohguchi H, Ohba R, Onishi Y, Fukuhara N, Okitsu Y, Yamamoto J, et al. Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol*. 2011; **90**: 1113–4.
45. Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012; **120**: 2817–25.
46. Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, Nasu S, Mitsuma S, Iwai Y, et al. Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. in press (Epub ahead of print).
47. Humeniuk MS, Gertz MA, Lacy MQ, Kyle RA, Witzig TE, Kumar SK, et al. Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation. *Blood*. 2013; **122**: 68–73.
48. Moreau P, Attal M, Pégourié B, Planche L, Hulin C, Facon T, et al; IFM 2005-01 study investigators. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01 trial. *Blood*. 2011; **117**: 3041–4.
49. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, et al; International Myeloma Working Group. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012; **119**: 3003–15.
50. Li J, Zhang W, Duan MH, Jiao L, Zhu TN, Han B, et al. PBSC mobilization in newly diagnosed patients with POEMS syndrome: outcomes and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant*. 2013; **48**: 233–7.
51. Shimizu N, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tsukamoto S, et al. Mobilization of PBSCs in poor mobilizers with POEMS syndrome using G-CSF with plerixafor. *Bone Marrow Transplant*. 2012; **47**: 1587–8.

SHORT REPORT

Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome

Yukari Sekiguchi,¹ Sonoko Misawa,¹ Kazumoto Shibuya,¹ Saiko Nasu,¹ Satsuki Mitsuma,¹ Yuta Iwai,¹ Minako Beppu,¹ Setsu Sawai,¹ Shoichi Ito,¹ Shigeki Hirano,¹ Chiaki Nakaseko,² Satoshi Kuwabara¹

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan
²Department of Haematology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

Correspondence to

Dr Satoshi Kuwabara,
Department of Neurology,
Graduate School of
Medicine, Chiba University,
1-8-1 Inohana, Chuo-ku,
Chiba 260-8670, Japan;
kuwabara-s@faculty.chiba-u.jp

Received 31 December 2012

Revised 3 February 2013

Accepted 6 February 2013

Published Online First

5 March 2013

ABSTRACT

Objective Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays an essential role in the pathophysiology of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes (POEMS) syndrome. Anti-VEGF antibody (bevacizumab) appears to be an attractive therapeutic option. The aim of this study is to investigate the effects of bevacizumab for patients with POEMS syndrome.

Methods We reported six POEMS patients treated with bevacizumab and reviewed the literature.

Results The serum VEGF levels decreased immediately after bevacizumab administration in all six patients. However, four patients had entirely no clinical response, and two of them died. The remaining two showed improvement that could be explained by combined treatments. We also reviewed the literature and found 11 patients treated with bevacizumab; of these, only one was treated with bevacizumab alone. 10 had combined treatments, and four died without any response.

Conclusions Both our experience and the literature suggest ambiguous effects of bevacizumab; inhibition of VEGF alone may be insufficient because multiple cytokines are upregulated, or aberrant neo-vascularization may have already fully developed in the advanced stage of POEMS syndrome.

INTRODUCTION

Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes (POEMS) syndrome is a rare systemic disorder associated with plasma cell dyscrasia, but is increasingly recognised as an important cause of demyelinating neuropathy.^{1–3} The syndrome is characterised by polyneuropathy (P), organomegaly (O), endocrinopathy and oedema (E), monoclonal gammopathy (M) and skin change (S). The serum level of vascular endothelial growth factor (VEGF) is markedly elevated in POEMS syndrome patients, and is a useful diagnostic biomarker and the best measure of the disease activity.¹ Whereas high dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation has significantly improved peripheral neuropathy and other symptoms of POEMS syndrome in the past decade,^{2,3} there is a subgroup of patients who are not indicated for transplantation because of organ failure or advanced age.

Many symptoms in POEMS syndrome such as capillary leak syndrome (pleural effusion, ascites and peripheral oedema), organomegaly and skin

angiomas can be explained by a strong action of VEGF on neo-vascularisation and increased vascular permeability. Therefore, anti-VEGF monoclonal antibody, bevacizumab, is a theoretically promising treatment option, but the results of previous reports were very mixed and the efficacy of bevacizumab on POEMS syndrome is highly controversial.^{4–7} To determine the effects of bevacizumab, we report six patients treated with bevacizumab, and reviewed such cases in the literature.

METHODS

Between 2005 and 2012, six of the 50 patients with POEMS syndrome, seen at the Chiba University Hospital, Japan, were treated with bevacizumab (table 1). The six patients were treated with bevacizumab because of insufficient response to previous therapies. There were four men and two women, aged 43–71 years (median 61 years). Two cases were previously reported.^{8,9} All fulfilled diagnostic criteria of POEMS syndrome^{3,10} and had a high serum VEGF level measured by ELISA (>600 pg/ml). We gave one course of 5 mg/kg bevacizumab, and examined clinical symptoms, serum VEGF levels, and chest/abdomen CT serially before and 2, 4, 8, 12 and 26 weeks after bevacizumab injection. Neurological symptoms were evaluated with the overall neuropathy limitation scale. The ethics committee of the Chiba University School of Medicine approved this study, and we received patient consents. We also searched Medline (January 2000 through December 2012) for case reports and case series of bevacizumab therapy for POEMS syndrome.

RESULTS**Our case series**

At the time of bevacizumab treatment, the disease duration ranged from 10 to 68 months (median 51 months), and all six patients had been already treated by other agents such as corticosteroids, melphalan, vincristine or thalidomide (table 1). These previous therapies were not sufficiently effective; five of the six patients were bed-bound because of severe polyneuropathy and massive plural effusion/ascites. Their serum VEGF level was still elevated (range, 601–4670 pg/ml) before bevacizumab treatment.

After bevacizumab therapy, serum VEGF levels dramatically decreased (range, 46–190 pg/ml) 2 weeks later, and remained low 8 weeks later (figure 1A). VEGF levels returned to the



► <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2013-305150>

To cite: Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;**84**:1346–1348.