

表 1 G-CSF 神経保護療法臨床試験における対象患者の選択・除外基準

1. 選択基準(以下の条件をすべて満たす患者)
 - ①急性頸髄損傷患者(受傷後 48 時間以内)
 - ②性別：不問
 - ③年齢：16 歳～85 歳
 - ④除外基準に抵触しない患者
 - ⑤本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者
2. 除外基準
 - ①本剤の成分に過敏症の患者
 - ②白血病など造血系悪性疾患の既往をもつ患者
 - ③過去 5 年以内の悪性疾患の既往をもつ患者
 - ④心筋梗塞・狭心症の治療を受けている患者
 - ⑤血栓・塞栓症の既往またはその傾向を持つ患者
 - ⑥脾腫のある患者
 - ⑦意識障害を有する患者
 - ⑧妊婦
 - ⑨脳梗塞など神経症状評価に影響を及ぼしうる神経疾患を併発している患者
 - ⑩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患者

表 2 G-CSF 群および対照群の症例データ

	G-CSF 群	対照群
症例数	19	26
性別		
男	13	20
女	6	6
年齢(歳)	57.7±9.34(38-68)	58.5±18.0(23-85)
損傷高位		
C2/3	0	2
C3/4	5	7
C4/5	8	7
C5/6	4	8
C6/7	2	2
受傷～初診(時間)	3.95±2.74(1-12)	10.3±14.6(1-48)
受傷～ G-CSF 投与開始(時間)	32.4±16.6(6-48)	

表 3 脊髄損傷の重症度(AIS)

G-CSF 群						対照群					
受傷時	受傷後 3 カ月					受傷時	受傷後 3 カ月				
	A	B	C	D	E		A	B	C	D	E
A	1					A	4	2	1		
B			1	1		B		1	1		
C				4	1	C		1	2	2	
D				7	4	D				9	3

表 4 全症例における AIS の変化

全症例	G-CSF 群		対照群		p
	(19 例)		(26 例)		
1 段階改善	9 例	47.4%	8 例	30.8%	0.205
2 段階改善	2 例	10.5%	1 例	3.8%	0.382
1 段階以上改善	11 例	57.9%	9 例	34.6%	0.106

表 5 重度不全麻痺例 (AIS : B, C) における AIS の変化

重度不全麻痺例 (AIS : B, C)	G-CSF 群		対照群		p
	(7 例)		(7 例)		
1 段階改善	5 例	71.4%	3 例	42.9%	0.589
2 段階改善	2 例	28.6%	0 例	0.0%	0.231
1 段階以上改善	7 例	100.0%	3 例	42.9%	p<0.05

表 6 G-CSF 群および対照群における ASIA 運動スコアの変化

		G-CSF 群	対照群	p
全症例	受傷時	61.6±27.3 (14-98)	51.3±36.6 (0-97)	0.497
	受傷後 3 カ月	87.7±17.5 (35-100)	63.7±36.5 (0-100)	0.052
	運動スコア 改善点数 (点)	26.1±18.9 (1-73)	12.2±14.7 (-7-48)	p<0.01
	受傷時	63.6±26.8 (14-98)	65.1±32.6 (7-97)	0.475
不全麻痺症例 (AIS:B, C, D)	受傷後 3 カ月	90.6±12.3 (51-100)	80.2±26.3 (19-100)	0.417
	運動スコア 改善点数 (点)	27.1±18.9 (1-73)	15.1±15.9 (-7-48)	p<0.05

AISA 運動スコア : 0-100 点

あった (表 4)。対象を受傷時の AIS が B および C の重度不全麻痺例に絞って解析すると、G-CSF 群の改善が対照群に比し有意に良好であった (表 5)。

3. ASIA 運動スコア

全症例を対象とした解析では、ASIA 運動スコア改善点数は G-CSF 群で 26.1 ± 18.9 、対照群で 12.2 ± 14.7 であり、G-CSF 群で有意に運動麻痺の改善を認めた (表 6)。続いて、不全麻痺症例 (G-CSF 群 18 例、対照群 19 例) を対象として解析を行った。結果として、ASIA 運動スコア改善点数は G-CSF 群で 27.1 ± 18.9 、対照群で 15.1 ± 15.9 であり、G-CSF 群で有意に運動

麻痺の改善を認めた (表 6)。

4. 有害事象

G-CSF 群として登録された 1 例で、G-CSF 投与開始の翌日に 40°C 以上の発熱を生じたため、G-CSF の投与を中止した。発熱の原因は尿路感染であることが判明し、抗菌剤の投与で解熱した。別の 1 例で G-CSF 投与 5 日目に軽度の肝機能異常を認めたが、経過観察により正常値に戻った。G-CSF 投与後に骨痛を訴えた例はなかった。

考 察

1. 急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の有効性

今回の検討で、G-CSF 群では、投与後3カ月の時点での運動スコアに関して、対照群に比して有意に点数の増加を認めた。このことより、投与された G-CSF は、脊髄損傷によって障害された下行性伝導路および髄節の細胞に対して神経保護作用を発揮し、運動系の機能の改善をもたらした可能性が考えられる。

これまでのところ、脊髄損傷の麻痺の改善を促進させるという点でエビデンスが報告された薬物治療は、メチルプレドニゾロンの大量投与療法のみである。実際に、メチルプレドニゾロンの大量投与療法は急性脊髄損傷の治療薬として認可され、現在も使用されている。しかし、近年その効果を疑問視する報告が散見され、さらに呼吸器、消化器系への副作用が高率に発生するため、代替薬の必要性が高まっている⁷⁾。今回の結果から、G-CSF 神経保護療法が、急性脊髄損傷に対する薬物療法として有用である可能性が示された。特に、今回の試験では G-CSF 投与に関連した重篤な有害事象の発生はなく、その安全性についてもメチルプレドニゾロン大量投与療法より勝っていると思われる。

今回の試験で特に興味深かったのは、G-CSF 群で受傷時の AIS が B および C であった7例では、全例が1段階以上の改善を示していたことである。すなわち、これらの重症度の脊髄損傷患者に対して、G-CSF 神経保護療法が最も効果を発揮する可能性があると考えられる。

2. G-CSF 神経保護療法の安全性

G-CSF を投与することにより、骨髓造血能が亢進し、それに伴う腰部と骨盤部の骨痛、全身倦怠感、頭痛、発熱、不眠、食思不振、悪心・嘔吐などの副作用が報告されている。これらの副作用は一過性であり、休薬すると通常2-3日以内に症状は消失する。また、重篤な副作用として稀ながら脳梗塞、心筋梗塞などの血管病変の悪化と脾臓破裂などの合併症が起こった例の報告がある⁷⁾。今回の G-CSF 投与例において、投与期間中および投与後に上記の有害事象の発生はみられなかった。今回の投与量、投与方法、投与期間であれば、急性脊髄損傷患者に対する G-CSF 神経保護療法の安全性に問題はないと考える。

3. 今後の臨床試験の計画

急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の有効性の証明について、よりエビデンスレベルを上げるためには、次の段階で試験デザインをランダム化プラセボ対照比較試験とする必要がある。試験薬の用法、用量、投与期間として、現段階では、G-CSF 10 μ g/kg/日を連続5日間点滴静注する治療群と、生理食塩水を同一条件で点滴静注する対照群を無作為に設定する予定である。ランダム化プラセボ対照比較試験のデザインで臨床試験 Phase IIb を完遂することにより、急性脊髄損傷患者に対する G-CSF 神経保護療法の有効性についての明らかな結論を得たい。

結 論

急性脊髄損傷患者 45 例に対して、G-CSF 神経保護療法の有効性を検証する多施設前向き比較対照試験を施行した。G-CSF 投与期間および投与後に重篤な有害事象の発生はなかった。神経学的には G-CSF 投与により有意な運動麻痺の改善を認めた。以上より、急性脊髄損傷患者に対する G-CSF 神経保護療法の有効性が示された。

本研究は厚生労働省科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業および厚生労働省革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業からの補助を受けて行われた。

文 献

- 1) 国府田正雄, 西尾豊, 門田領他. 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法. 日整会誌 2012; 86: 495-8.
- 2) Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. CMAJ 2006; 174: 927-33.
- 3) Koda M, Nishio Y, Kamada T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilizes bone marrow-derived cells into injured spinal cord and promotes functional recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. Brain Res 2007; 1149: 223-31.
- 4) Nishio Y, Koda M, Kamada T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates neuronal death and promotes functional recovery after spinal cord injury in mice. J Neuropathol Exp Neurol 2007; 66: 724-31.
- 5) Kadota R, Koda M, Kawabe J, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) protects oligo-

- dendrocyte and promotes hindlimb functional recovery after spinal cord injury in rats. PLoS One. 7(11): e50391, 2012.
- 6) Kawabe J, Koda M, Hashimoto M. et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) exerts neuroprotective effects via promoting angiogenesis after spinal cord injury in rats. J Neurosurg Spine 2011; 15: 414-21.
 - 7) Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, et al. Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: a phase I/IIa clinical trial. Eur Spine J 2012; 1: 2580-7.
 - 8) Sakuma T, Yamazaki M, Okawa A, et al. Neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for patients with worsening symptoms of compression myelopathy, part 1: a phase I and IIa clinical trial. Eur Spine J 2012; 21: 482-9.

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 27 (2014年3月20日発行) 別刷

神経症候群(第2版)

—その他の神経疾患を含めて—

II

V 脱髄性疾患, 遺伝性ニューロパチー

末梢性脱髄疾患

慢性型脱髄性ニューロパチー

Crow-Fukase 症候群

桑原 聡
三澤 園子

V 脱髄性疾患, 遺伝性ニューロパチー

末梢性脱髄疾患

慢性型脱髄性ニューロパチー

Crow-Fukase 症候群

Crow-Fukase (POEMS) syndrome

Key words : Crow-Fukase 症候群, POEMS 症候群, 血管内皮増殖因子,
自己末梢血幹細胞移植, サリドマイド

桑原 聡
三澤 園子

1. 概念・定義

Crow-Fukase 症候群は末梢神経障害(多発ニューロパチー)を必発とし, 形質細胞の単クローン性増殖(plasma cell dyscrasia)と血清中の血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の高値を基盤に, 浮腫・胸腹水, 皮膚症状(剛毛・色素沈着, 血管腫), 骨硬化病変, Mタンパク血症などを呈する全身性疾患である¹⁾。我が国では報告者の名前をとって Crow-Fukase 症候群と呼ばれるが²⁾, 欧米では主要症状の頭文字をとって POEMS(polyneuropathy, organomegaly, endocriopathy, M-protein, and skin changes)症候群と呼ばれることが多い¹⁾。

2. 疫 学

本症候群は稀少疾患であり, 2003年に厚生労働省「免疫性神経疾患に関する調査研究班」によって行われた全国調査によると, 全国の患者数は約340人と推定されている³⁾。しかし診断されずに見逃されている患者も多いことが予想されており, 実際の有病率はより高い可能性がある。男女比は1.5:1であり男性の罹患が多い。発症は20-80歳代と広く分布しており, 平均発症年齢は約48歳である。欧米からの報告よりも, 日本からの報告が多く, 東アジアにおいてより頻度の高い疾患であるとされている。

3. 病因・病態

1996年に本症候群患者血清中において VEGF が著明高値を示すことが報告された⁴⁾。VEGF は強力な血管新生, 血管透過性亢進作用をもつことから, 本症候群における浮腫, 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いる^{1,4)}。本症候群の病態の基盤にあるのが形質細胞の単クローン性増殖であり, 恐らく形質細胞から分泌される VEGF を中心とする各種サイトカインの過剰産生が特異な臨床症状を惹起していることが想定されている。VEGF の血管透過性亢進, 血管新生作用は, 浮腫, 胸腹水, 皮膚血管腫, 臓器腫大などの臨床症状を説明しやすい¹⁾。しかし全例に認められる末梢神経障害の発症機序については明らかにされていない。血管透過性亢進により血液神経関門が破綻し, 神経毒性をもつ血清タンパクが神経実質に移行することや神経血管内皮の変化を介して神経の虚血が起こることなどが推定されている。神経生検における基本的な病理学的変化は脱髄(myelin uncompaction)であるが, 下肢遠位部では軸索変性が認められる。

4. 診断と鑑別診断

本症候群の約半数は多発ニューロパチーで発症するが, 残りの半数は浮腫, 胸腹水, 男性の場合には女性化乳房での発症があり, 初診する

Satoshi Kuwabara, Sonoko Misawa: Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University
千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

表1 Crow-Fukase 症候群の診断基準
(文献¹⁾より一部改変)

大基準	多発ニューロパチー(必須項目) 血清 VEGF 高値 M タンパク
小基準	骨硬化性病変 キャッスルマン病 臓器腫大 浮腫, 胸水, 腹水, 心嚢水 内分泌異常* 皮膚異常 乳頭浮腫 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 上昇+小基準 1 項目以上.

possible: 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.

診療科は多岐にわたっている。早期診断・治療のためには各内科系診療科においてこの疾患の可能性が常に考慮される必要がある。‘治療可能な見逃してはならない疾患’として認識されるべきである。

約半数の患者において初発症状は多発ニューロパチーであり、下肢に始まるしびれ感と脱力が次第に上肢に進展する。残りの半数における初発症状としては浮腫、皮膚症状(色素沈着、剛毛、血管腫)、男性においては女性化乳房の頻度が高い。検診あるいは他疾患のための受診時に胸腹水、M タンパク、クレアチニン高値が発見されることもある²⁾。疾患の進行に伴い複数の症状が出現してくるが、早期診断のためには初診時に本症候群を念頭に置いた体系的検索を行う必要がある。

表1に現在提唱されている血清 VEGF 値を含めた診断基準を示す。大基準である多発ニューロパチーと血清 VEGF 高値は全例に存在する。また 90% 以上の患者には M タンパクが認められる。多発ニューロパチーで発症し、初診の際に浮腫、皮膚症状が認められることが多く、この場合には比較的診断は容易であるが、小基準に含まれる多彩な症状のどれかで初発した際に本症候群の可能性を念頭に置くことが重要であ

り、神経症状の評価(多発ニューロパチーの有無)、血清 VEGF・M タンパクの測定を行う。自覚症状に挙げられていなくても浮腫・皮膚症状は存在することが多い。

5. 治療と予後

本症候群では認められる M タンパクの軽鎖はほとんどがラムダ鎖であり、その可変領域の germ-line において免疫グロブリン軽鎖は特定の Vλ subfamily 遺伝子をもつことが明らかにされている³⁾。すなわち本症候群における免疫グロブリン軽鎖は特定の Vλ subfamily 遺伝子を有しており、この配列をもつ M タンパクが産生された場合に本症候群が発症することになる。以上の病態から、本症候群に対する治療の標的は異常増殖している形質細胞であると考えられる。

1980 年代までは主に副腎皮質ステロイド剤が治療として用いられていたが、平均生存期間は約 3 年と生命予後は不良であることが報告されていた²⁾。1990 年代には長期メルファランによる化学療法が導入され生存期間は 5-10 年に延長した⁴⁾。本症候群の治療法は基本的に同様に形質細胞の増殖性疾患である多発性骨髄腫の治療を応用する形で進められてきた。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・レナリドマイド、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⁷⁾。特に2000年代に入ってから行われ始めた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、本症候群の第一選択となる可能性がある。しかし治療関連死のリスクがあり、再発率を含めた長期予後は確立しておらず、今後の検討課題である。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ないため、移植適応にならない場合の治療法としてサリドマイド療法が期待されている。

1) 自己末梢血幹細胞移植療法を伴う大量化学療法

本症候群に対してのauto-PBSCTの第1例目は1998年にイスラエルで行われた⁸⁾。2000年代に入ってから報告が相つぎ、2013年8月までに、約50例の施行例が報告されている⁹⁻¹¹⁾。移植後にほとんどの症例では諸症状の劇的な回復が認められている。3-5%に治療関連死がみられることが大きな問題点と思われるが、治療後の症状改善は従来のメルファラン療法より良好である¹²⁾。末梢神経障害によるADL障害が高度な場合には積極的に移植療法を行うべきと考えられる。ADL障害が軽い場合には症例の状態に応じて移植可能な状態であっても後述するサリドマイド療法など、ほかの治療法で経過をみるという選択も行われるようになっている。

auto-PBSCTの適応としては移植時の年齢と多臓器障害の程度が最も大きい因子である。年齢に関しては‘適応は65歳以下’が暫定的なコンセンサスである。更に‘重篤な臓器障害を有さないこと’が適応の条件とされる。66歳以上である場合には移植の適応にならないが、65歳以下であっても臓器不全、特に腎機能障害や大量の胸腹水のために治療関連死のリスクが高いと考えられる場合には適応とはならない。

2) サリドマイド療法

サリドマイドは我が国では1960年に発売され、その催奇形性によって300人以上の短肢症児を誘発する薬害に至り、製造は中止された。しかしその後血管新生抑制作用、抗サイトカイン(TNF- α など)作用などが明らかになり、各種悪性腫瘍での治療効果が検討され、ついで多発性骨髄腫における有効性が明らかにされた。本症候群におけるサリドマイド治療は、これまで2例の症例報告と9症例におけるオープン試験が報告されている¹³⁾。いずれの報告においても腹水、呼吸不全、末梢神経障害の改善がみられている。サリドマイドは形質細胞増殖抑制とともにVEGF産生を直接抑制すると考えられており、本症候群に対して今後期待の大きい治療法といえる。蓄積毒性として、末梢神経障害があり、本症候群では末梢神経障害は主症状であるため、その発現には十分注意する必要がある。また移植適応例であっても症状が軽度の場合にサリドマイド療法が第一選択になる可能性も考えられる。サリドマイドのアミノ酸置換誘導体であるレナリドマイド(lenalidomide)有効性も報告されている¹⁴⁾。

サリドマイド療法に関してはプラセボ対照・多施設共同群間比較試験が医師主導治験として2010年9月から開始され、現在進行中である。

3) 抗VEGFモノクローナル抗体

ベバシズマブは抗VEGFモノクローナル抗体で、血管新生阻害作用による抗腫瘍効果を有し、我が国では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報告例において有効性について結論は得られていない¹⁵⁾。ただしこの治療により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。

■ 文 献

- 1) Kuwabara S, et al: Treatment for POEMS(polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD006828, 2008.
- 2) Nakanishi T, et al: The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 34: 712-720, 1984.
- 3) 納光 弘ほか: Crow-Fukase 症候群の全国疫学調査 2004. 厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班平成 16 年度報告書, p 141-144, 2005.
- 4) Watanabe O, et al: Greatly raised vascular endothelial growth factor(VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 347: 702, 1996.
- 5) Abe D, et al: Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. *Blood* 112: 836-839, 2008.
- 6) Kuwabara S, et al: Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 385-387, 1997.
- 7) 桑原 聡, 三澤園子: Crow-Fukase 症候群の新規治療展望. *Annual Review 神経* 2007(柳澤信夫ほか編), p 214-220, 中外医学社, 2007.
- 8) Wong VA, Wade NK: POEMS syndrome: an unusual cause of bilateral optic disk swelling. *Am J Ophthalmol* 126: 452-454, 1998.
- 9) Jaccard A, et al: High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood* 99: 3057-3059, 2002.
- 10) Dispenzieri A, et al: Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* 104: 3400-3407, 2004.
- 11) Kuwabara S, et al: Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 66: 105-107, 2006.
- 12) Kuwabara S, et al: Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology* 71: 1691-1695, 2008.
- 13) Kuwabara S, et al: Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 1255-1257, 2008.
- 14) Dispenzieri A, et al: Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome. *Blood* 110: 1075-1076, 2007.
- 15) Kanai K, et al: Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. *Intern Med* 46: 311-313, 2007.

XI 内科疾患にみられる神経障害(疾患)

血液疾患

血漿タンパクの異常

POEMS 症候群

Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes (POEMS) syndrome

Key words : POEMS 症候群, Crow-Fukase 症候群, 血管内皮増殖因子, 自己末梢血幹細胞移植, サリドマイド

桑原 聡
三澤 園子

XI

内科疾患にみられる神経障害(疾患)

1. 概念・定義

POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) 症候群は末梢神経障害(多発ニューロパチー)を必発とし, 形質細胞の単クローン性増殖(plasma cell dyscrasia)と血清中の血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の高値を基盤に, 浮腫・胸腹水, 皮膚症状(剛毛・色素沈着, 血管腫), 骨硬化病変, Mタンパク血症などを呈する全身性疾患である¹⁾。我が国では報告者の名前をとってCrow-Fukae 症候群と呼ばれるが²⁾, 欧米では主要症状の頭文字をとってPOEMS 症候群と呼ばれることが多い¹⁾。

2. 疫 学

本症候群は稀少疾患であり, 2003年に厚生労働省「免疫性神経疾患に関する調査研究班」によって行われた全国調査によると, 全国の患者数は約340人と推定されている³⁾。しかし診断されずに見逃されている患者も多いことが予想されており, 実際の有病率はより高い可能性がある。男女比は1.5:1であり男性の罹患が多い。発症は20-80歳代と広く分布しており, 平均発症年齢は約48歳である。欧米からの報告よりも, 日本からの報告が多く, 東アジアにおいてより頻度の高い疾患であるとされている。

3. 病因・病態

1996年に本症候群患者血清中においてVEGFが著明高値を示すことが報告された⁴⁾。VEGFは強力な血管新生, 血管透過性亢進作用をもつことから, 本症候群における浮腫, 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いる^{1,4)}。本症候群の病態の基盤にあるのが形質細胞の単クローン性増殖であり, 恐らく形質細胞から分泌されるVEGFを中心とする各種サイトカインの過剰産生が特異な臨床症状を惹起していることが想定されている。VEGFの血管透過性亢進, 血管新生作用は, 浮腫, 胸腹水, 皮膚血管腫, 臓器腫大などの臨床症状を説明しやすい¹⁾。しかし全例に認められる末梢神経障害の発症機序については明らかにされていない。血管透過性亢進により血液神経関門が破綻し, 神経毒性をもつ血清タンパクが神経実質に移行することや神経血管内皮の変化を介して神経の虚血が起こることなどが推定されている。神経生検における基本的な病理学的変化は脱髄(myelin uncompaction)であるが, 下肢遠位部では軸索変性が認められる。

4. 診断と鑑別診断

本症候群の約半数は多発ニューロパチーで発症するが, 残りの半数は浮腫, 胸腹水, 男性の

表1 POEMS 症候群の診断基準
(文献¹⁾より一部改変)

大基準	多発ニューロパチー(必須項目) 血清 VEGF 高値 M タンパク
小基準	骨硬化性病変 キャッスルマン病 臓器腫大 浮腫, 胸水, 腹水, 心嚢水 内分泌異常* 皮膚異常 乳頭浮腫 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 上昇 + 小基準 1 項目以上.

possible: 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.

場合には女性化乳房での発症があり, 初診する診療科は多岐にわたっている. 早期診断・治療のためには各内科系診療科においてこの疾患の可能性が常に考慮される必要がある. ‘治療可能な見逃してはならない疾患’として認識されるべきである.

約半数の患者において初発症状は多発ニューロパチーであり, 下肢に始まるしびれ感と脱力が次第に上肢に進展する. 残りの半数における初発症状としては浮腫, 皮膚症状(色素沈着, 剛毛, 血管腫), 男性においては女性化乳房の頻度が高い. 検診あるいは他疾患のための受診時に胸腹水, M タンパク, クレアチニン高値が発見されることもある²⁾. 疾患の進行に伴い複数の症状が出現してくるが, 早期診断のためには初診時に本症候群を念頭に置いた体系的検索を行う必要がある.

表1に現在提唱されている血清 VEGF 値を含めた診断基準を示す. 大基準である多発ニューロパチーと血清 VEGF 高値は全例に存在する. また 90% 以上の患者には M タンパクが認められる. 多発ニューロパチーで発症し, 初診の際に浮腫, 皮膚症状が認められることが多く, この場合には比較的診断は容易であるが, 小基準に含まれる多彩な症状のどれかで初発した際に

本症候群の可能性を念頭に置くことが重要であり, 神経症状の評価(多発ニューロパチーの有無), 血清 VEGF・M タンパクの測定を行う. 自覚症状に挙げられていなくても浮腫・皮膚症状は存在することが多い.

5. 治療と予後

本症候群では認められる M タンパクの軽鎖はほとんどがラムダ鎖であり, その可変領域の germ-line において免疫グロブリン軽鎖は特定の Vλ subfamily 遺伝子をもつことが明らかにされている³⁾. すなわち本症候群における免疫グロブリン軽鎖は特定の Vλ subfamily 遺伝子を有しており, この配列をもつ M タンパクが産生された場合に本症候群が発症することになる. 以上の病態から, 本症候群に対する治療の標的は異常増殖している形質細胞であると考えられる.

1980 年代までは主に副腎皮質ステロイド剤が治療として用いられていたが, 平均生存期間は約 3 年と生命予後は不良であることが報告されていた²⁾. 1990 年代には長期メルファランによる化学療法が導入され生存期間は 5-10 年に延長した⁴⁾. 本症候群の治療法は基本的に同様に形質細胞の増殖性疾患である多発性骨髄腫の治療を応用する形で進められてきた. 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・レナリドマイド, 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⁷⁾。特に2000年代に入ってから行われ始めた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, 本症候群の第一選択となる可能性がある。しかし治療関連死のリスクがあり, 再発率を含めた長期予後は確立しておらず, 今後の検討課題である。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ないため, 移植適応にならない場合の治療法としてサリドマイド療法が期待されている。

1) 自己末梢血幹細胞移植療法を伴う大量化学療法

本症候群に対してのauto-PBSCTの第1例目は1998年にイスラエルで行われた⁸⁾。2000年代に入ってから報告が相つぎ, 2013年8月までに, 約50例の施行例が報告されている⁹⁻¹¹⁾。移植後にほとんどの症例では諸症状の劇的な回復が認められている。3-5%に治療関連死がみられることが大きな問題点と思われるが, 治療後の症状改善は従来のメルファラン療法より良好である¹²⁾。末梢神経障害によるADL障害が高度な場合には積極的に移植療法を行うべきと考えられる。ADL障害が軽い場合には症例の状態に応じて移植可能な状態であっても後述するサリドマイド療法など, ほかの治療法で経過をみるという選択も行われるようになっている。

auto-PBSCTの適応としては移植時の年齢と多臓器障害の程度が最も大きい因子である。年齢に関しては‘適応は65歳以下’が暫定的なコンセンサスである。更に‘重篤な臓器障害を有さないこと’が適応の条件とされる。66歳以上である場合には移植の適応にならないが, 65歳以下であっても臓器不全, 特に腎機能障害や大量の胸腹水のために治療関連死のリスクが高いと考えられる場合には適応とはならない。

2) サリドマイド療法

サリドマイドは我が国では1960年に発売され, その催奇形性によって300人以上の短肢症児を誘発する薬害に至り, 製造は中止された。しかしその後血管新生抑制作用, 抗サイトカイン(TNF- α など)作用などが明らかになり, 各種悪性腫瘍での治療効果が検討され, ついで多発性骨髄腫における有効性が明らかにされた。本症候群におけるサリドマイド治療は, これまで2例の症例報告と9症例におけるオープン試験が報告されている¹³⁾。いずれの報告においても腹水, 呼吸不全, 末梢神経障害の改善がみられている。サリドマイドは形質細胞増殖抑制とともにVEGF産生を直接抑制すると考えられており, 本症候群に対して今後期待の大きい治療法といえる。蓄積毒性として, 末梢神経障害があり, 本症候群では末梢神経障害は主症状であるため, その発現には十分注意する必要がある。また移植適応例であっても症状が軽度の場合にサリドマイド療法が第一選択になる可能性も考えられる。サリドマイドのアミノ酸置換誘導体であるレナリドマイド(lenalidomide)有効性も報告されている¹⁴⁾。

サリドマイド療法に関してはプラセボ対照・多施設共同群間比較試験が医師主導試験として2010年9月から開始され, 現在進行中である。

3) 抗VEGFモノクローナル抗体

ベバシズマブは抗VEGFモノクローナル抗体で, 血管新生阻害作用による抗腫瘍効果を有し, 我が国では2007年に‘治癒切除不能な進行・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報告例において有効性について結論は得られていない¹⁵⁾。ただしこの治療により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。

■ 文 献

- 1) Kuwabara S, et al: Treatment for POEMS(polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (6): CD006828, 2012.
- 2) Nakanishi T, et al: The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 34: 712-720, 1984.
- 3) 納光 弘ほか: Crow-Fukase 症候群の全国疫学調査 2004. 厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班平成 16 年度報告書, p 141-144, 2005.
- 4) Watanabe O, et al: Greatly raised vascular endothelial growth factor(VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 347: 702, 1996.
- 5) Abe D, et al: Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. *Blood* 112: 836-839, 2008.
- 6) Kuwabara S, et al: Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 385-387, 1997.
- 7) 桑原 聡, 三澤園子: Crow-Fukase 症候群の新規治療展望. *Annual Review 神経* 2007(柳澤信夫ほか編), p 214-220, 中外医学社, 2007.
- 8) Wong VA, Wade NK: POEMS syndrome: an unusual cause of bilateral optic disk swelling. *Am J Ophthalmol* 126: 452-454, 1998.
- 9) Jaccard A, et al: High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood* 99: 3057-3059, 2002.
- 10) Dispenzieri A, et al: Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* 104: 3400-3407, 2004.
- 11) Kuwabara S, et al: Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 66: 105-107, 2006.
- 12) Kuwabara S, et al: Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology* 71: 1691-1695, 2008.
- 13) Kuwabara S, et al: Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 1255-1257, 2008.
- 14) Dispenzieri A, et al: Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome. *Blood* 110: 1075-1076, 2007.
- 15) Kanai K, et al: Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. *Intern Med* 46: 311-313, 2007.

多発性骨髄腫
Updating

6

ALアミロイドーシス、 多発性骨髄腫の 類縁疾患

編集委員長

清水一之

日本骨髄腫学会理事長

編集委員

安倍正博

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
生体情報内科学・准教授／病院教授

島崎千尋

独立行政法人 地域医療機能推進機構
京都鞍馬口医療センター・血液内科部長／副院長

鈴木憲史

日本赤十字社医療センター・血液内科部長／副院長

張 高明

新潟県立がんセンター新潟病院・臨床部長

Ⅱ. POEMS 症候群

1. 病態

POEMS 症候群は形質細胞異常増殖(plasma cell dyscrasia)を基盤として、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor ; VEGF)を中心とするサイトカインの過剰産生により多発ニューロパチー、浮腫・胸腹水、皮膚症状(剛毛、色素沈着、血管腫)、M蛋白血症、骨硬化性病変など多彩な症状を呈する全身性疾患である。VEGFの持つ強力な血管透過性亢進・血管新生作用により、浮腫・胸腹水、皮膚症状はよく説明できるが、神経障害、内分泌異常などにはおそらく他のサイトカインも関与している。したがって、治療の標的は形質細胞であり、自己末梢血幹細胞移植、サリドマイド療法が本症候群に応用されつつある。

はじめに

POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocriopathy, M-protein, and Skin changes) 症候群は、末梢神経障害(多発ニューロパチー)を必発とし、形質細胞の単クローン性増殖(plasma cell dyscrasia)と血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor ; VEGF)の過剰産生を基盤に、浮腫・胸腹水、肝脾腫、内分泌異常(女性化乳房、甲状腺機能異常、糖尿病)、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る¹⁾。わが国では報告者の名前をとってCrow-Fukase症候群と呼ばれることが多いが²⁾、欧米では主要症状の頭文字をとってPOEMS症候群と呼ばれている¹⁾。高月病、PEP症候群(plasma cell dyscrasia, endocriopathy, and polyneuropathy syndrome)と称されたこともあるが、これらはすべて同じ疾患である。

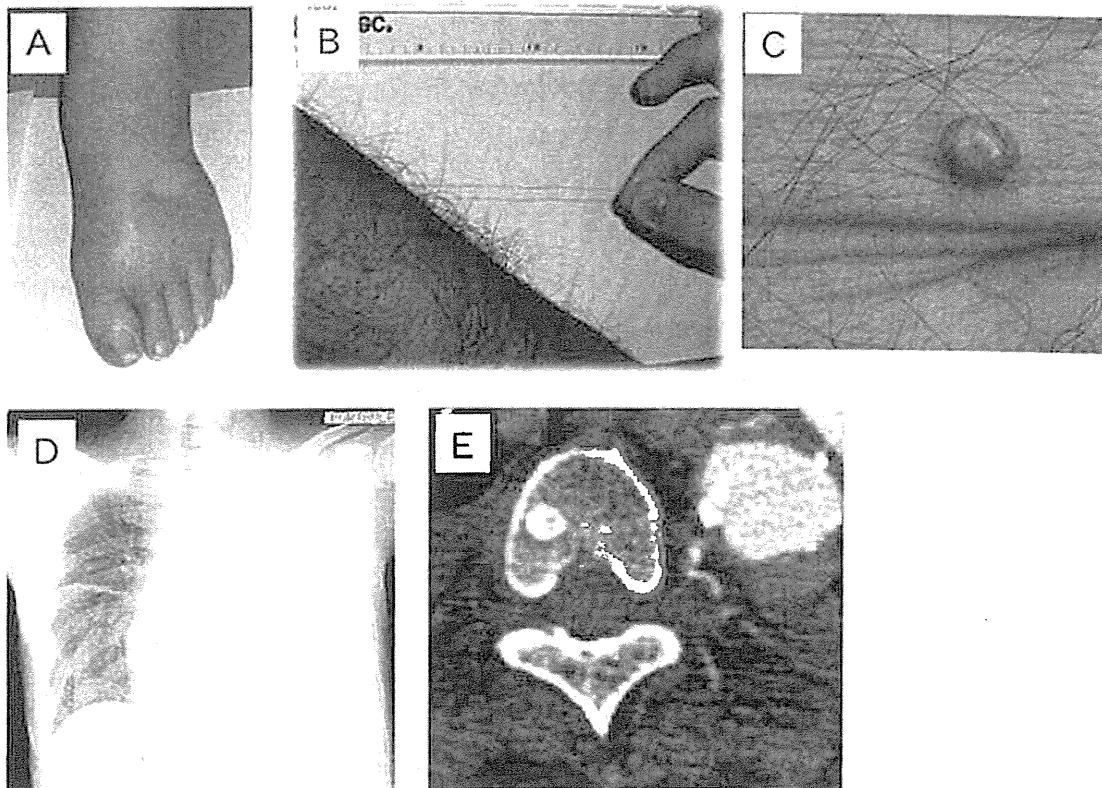
1 疫学

本症候群は稀少疾患であり2003年に厚生労働省「免疫性神経疾患に関する調査研究班」によって行われた全国調査によると、全国の患者数は約340名と推定されているが³⁾、診断されていない患者も多いことが推定されており、有病率はより高い可能性がある。国内において発症に地域特異性はなく、全国に広く分布しているが、日本を含む東アジアにおいて欧米よりも有病率が高いとされている。男女比は1.5:1であり、発症は20歳代から80歳代と広く分布している。平均

発症年齢は男女ともに 48 歳前後であり，多発性骨髄腫に比較して約 10 歳若い。これは悪性腫瘍である多発性骨髄腫と比較して POEMS 症候群の形質細胞増殖は軽度であり，組織学的に良性であることと関連しているかもしれない。本症候群の病態は形質細胞増殖そのものによるのではなく，過剰産生される VEGF を中心とするサイトカインによって特徴的な諸症状が発現するものと考えられている。

2 臨床症状・検査所見

約半数の患者において初発症状は多発ニューロパチーであり，下肢に始まるしびれ感と脱力が次第に上肢に進展する。残りの半数における初発症状としては浮腫，皮膚症状(色素沈着，剛毛，血管腫)，男性においては女性化乳房の頻度が高い。検診あるいは他疾患のための受診時に胸水・腹水，M 蛋白，クレアチニン高値，骨硬化性病変が発見されることもある²⁾。疾患の進行に伴い複数の症状が出現してくるが，早期診断のためには初診時に本症候群を念頭に入れた体系的検索を行う必要がある(図 1)。



● 図 1 : POEMS 症候群における症状，臓器病変

疾患の進行に伴い，複数の症状が出現してくる。早期診断のためには，初診時に本症候群を念頭においた体系的な検索を行う必要がある。

A : 浮腫，B : 剛毛・色素沈着(下腿)，C : 皮膚血管腫(腹部)，D : 胸水，E : 骨硬化性病変(胸椎 CT) (カラー図譜 20 頁参照)

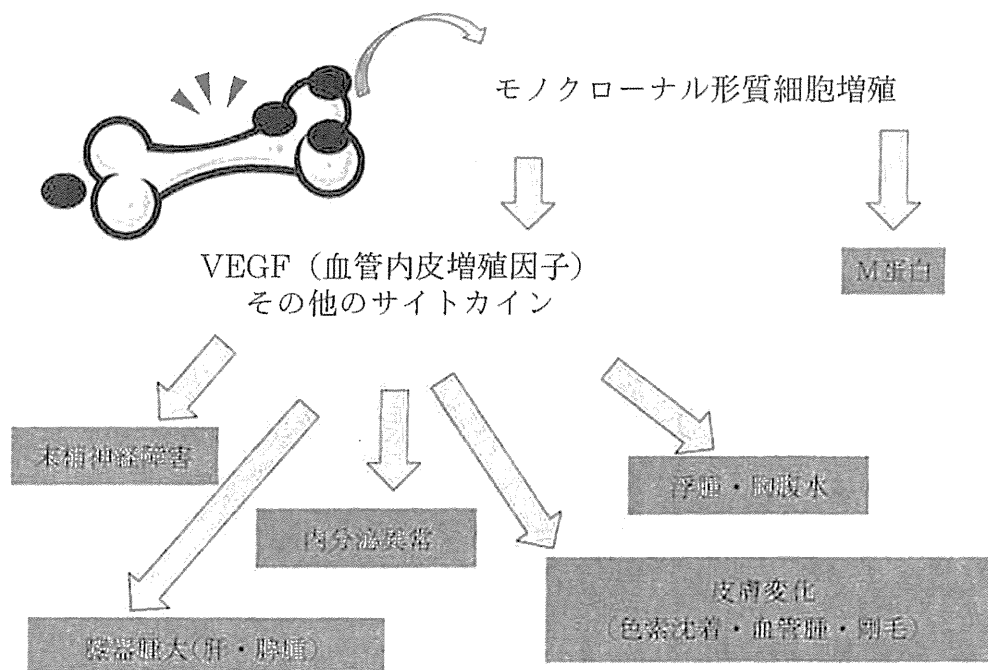
(筆者提供)

多発ニューロパチーと血清 VEGF 高値は全例に存在する。また 90%以上の患者にはM蛋白が認められる。自覚症状に挙げられていなくても，浮腫・皮膚症状は存在することが多い。末梢神経伝導検査では，神経伝導速度の低下を主体とする脱髄の所見が，診断上有用である。髄液蛋白上昇を認めることが多い。胸腹部 CT は胸腹水，肝脾腫の評価とともに，脊椎の骨硬化性病変の検出に優れている。

血液内科・神経内科における認知度は比較的高いため，M蛋白血症や多発ニューロパチーで発見された場合に診断が早い傾向がある。2000 年代から，多発性骨髄腫に準じて自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法，サリドマイド療法などが本症候群に対して応用されており，その効果を実証されつつある。本症候群は「治療可能な見逃してはならない疾患」として広く認識されるべきである。

3 病態

1996 年に，本症候群患者血清中において VEGF が著明高値を示すことが報告された⁴⁾。VEGF は強力な血管新生，血管透過性亢進作用を持つことから，本症候群における浮腫，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いる(図2)^{1,4)}。本症候群の病態の基盤にあるのが形質細胞の単クローン性増殖であり，おそらく形質細胞が VEGF を中



●図2：POEMS 症候群の病態

形質細胞増殖 (plasma cell dyscrasia) を基盤に，血管内皮増殖因子 (VEGF)，その他のサイトカインの過剰産生が起こり，多彩な症状を呈する。

(筆者提供)

心とする各種サイトカインを過剰産生して多彩な臨床症状を惹起していることが想定されているが、直接的な証明はなされていない。末梢神経障害（多発ニューロパチー）の発症機序については明らかにされていない。ヌードマウスに VEGF 産生腫瘍を移植したモデルでは末梢神経障害は惹起されておらず、VEGF の単独高値のみでは説明できない。POEMS 症候群患者血清中では VEGF のみならず、interleukin-12, interleukin-6, tumor necrosis factor- α など多くのサイトカインが上昇しており、中でも interleukin-12 は VEGF 同様に全例で上昇していることから、病態に関わっている可能性が高い⁵⁾。VEGF による血管透過性亢進のために血液神経関門が破綻し、神経毒性を持つ interleukin-12 など炎症性サイトカインが末梢神経実質に移行すること、神経血管内皮の変化を介して神経の虚血が起こることなどが神経障害の機序として推定されている。神経生検における基本的な病理学的変化は脱髄(myelin uncompaction)であるが、下肢遠位部では軸索変性が認められる。

血清 VEGF の異常高値は本症候群を特徴付ける所見であり、診断とともに病勢のマーカーとして非常に有用であるが、VEGF の産生部位については、未だ明らかにされていない。一つの可能性は単クローン性増殖をしている形質細胞があげられる。他の可能性として、単クローン性に増殖している形質細胞からの何らかのシグナルを介して血小板や血管内皮細胞により VEGF が過剰産生されることはあり得ると思われる。

本症候群では認められる M 蛋白の軽鎖はほとんどが λ 鎖であることから、2008 年、Abe らは λ 鎖の可変領域の germ-line を検索し、免疫グロブリン軽鎖は特定の V λ subfamily 遺伝子を持つことを明らかにした⁶⁾。すなわち Crow-Fukase 症候群における免疫グロブリン軽鎖は特定の V λ subfamily 遺伝子を有しており、この配列を持つ M 蛋白が産生された場合に、本症候群が発症することになる。この配列が特定のシグナルとなり、サイトカイン産生が誘導される可能性があり、今後の分子メカニズムのさらなる解明が望まれる。

以上の病態から、本症候群に対する治療の標的は異常増殖している形質細胞であり、次に VEGF を標的とした対症療法がオプションとなると考えられる。

4 治療

治療については別項で述べられているため、要点のみを簡単に記載する。1980 年代までは本症候群に対して主に副腎皮質ステロイドが治療薬として用いられていたが、平均生存期間は約 3 年と生命予後は不良であることが報告されていた²⁾。1990 年代には長期メルファランによる化学療法が導入され、生存期間は 5 ～ 10 年に延長した⁶⁾。本症候群の治療法は基本的に同様に形質細胞の増殖性疾患である多発性骨髄腫の治療を応用する形で進められてきた。多発性骨髄腫の標準的治療が自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、サリドマイド・レナリドミド、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それを応用する試みがなされてきた⁷⁾。特に 2000 年代に入って行われ始めた血液幹細胞移植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，本症候群の第一選択となる可能性がある。しかし治療関連死のリスクがあり，再発率を含めた長期予後も確立していないことが，今後の検討課題である。移植療法は高齢者や多臓器病変(特に腎障害)を有する患者には移植療法は施行できないため，移植適応にならない場合の治療法としてサリドマイド療法が期待されており，2014年2月現在，有効性を証明するための医師主導治験が進行中である。

おわりに

Crow-Fukase 症候群の病態解明において，1996年の患者血清中 VEGF 高値の発見はブレイクスルーであったが，その後の解明はあまり進んでいない。しかし新規治療としての移植療法やサリドマイド療法は国際的にも国内的にも年々広まりつつある。今後，VEGF 産生の部位や分子メカニズムに関する解明が進み，病態に応じた分子標的治療が発展することが期待される。治療に関しては長期予後を含めた移植療法，サリドマイド療法の治療効果と有用性についての知見を蓄積していくことが必要であると思われる。現在全国において実際にこれらの治療が行われており，特に移植療法後の長期予後調査とサリドマイド医師主導治験の結果が重要であると思われる。

(桑原 聡)

文 献

- 1) Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, et al : Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. Cochrane Database Systematic Review Oct 8 (4) : CD006828, 2010.
- 2) Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al : The Crow-Fukase syndrome : a study of 102 cases in Japan. Neurology 34 : 712-720, 1984.
- 3) 納 光弘, 有村公良, 上原明子 : Crow-Fukase 症候群の全国疫学調査 2004. 厚生労働省免疫性神経に関する調査研究班平成 16 年度報告書 . p141-144.
- 4) Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, et al : Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. Lancet 347 : 702, 1996.
- 5) Kanai K, Sawai S, Sogawa K, et al : Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. Neurology 79 : 575-582, 2012.
- 6) Abe D, Nakaseko C, Takeuchi M, et al : Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. Blood 112 : 836-839, 2008.

多発性骨髄腫
Updating

6

ALアミロイドーシス、 多発性骨髄腫の 類縁疾患

編集委員長

清水一之

日本骨髄腫学会理事長

編集委員

安倍正博

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
生体情報内科学・准教授／病院教授

島崎千尋

独立行政法人 地域医療機能推進機構
京都鞍馬口医療センター・血液内科部長／副院長

鈴木憲史

日本赤十字社医療センター・血液内科部長／副院長

張 高明

新潟県立がんセンター新潟病院・臨床部長

⑧ 医薬ジャーナル社